מסלולים מטבולים - דניאל

מסלול הגליקוליזה:

הגליקוליזה היא התהליך הבסיסי והראשוני ביותר להפקת אנרגיה במערכות ביולוגיות. מלבד יצירת אנרגיה התהליך גורם ליצירת חומרי ביניים המשמשים לדרכים מטבוליות אחרות.

תהליך זה הינו אוניברסאלי ומצוי בכל האורגניזמים החיים, אירובים ואנאירובים, עובדה זו מעידה על קדמוניותו האבולוציונית ועל חשיבותו לקיום החיים. הגליקוליזה מתרחשת בכל היצורים בציטופלזמת התא.

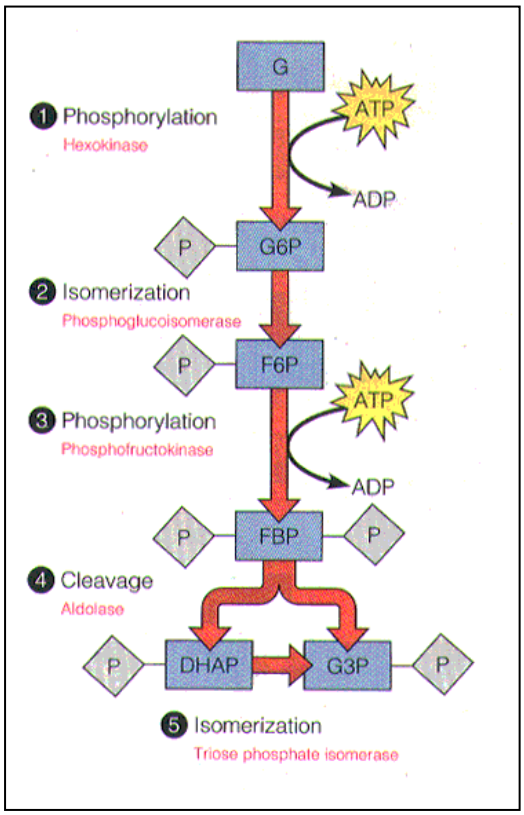
הגליקוליזה הינה תהליך של 10 שלבים שבהם מולקולת סוכר 6 פחמני (גלוקוז) הופכת ל-2 מולקולות 3 פחמניות (פירובט) ומשתחררת אנרגיה פוטנציאלית האגורה במבנה ה-6 פחמני ומנוצלת ליצירת ATP ו-NADH.

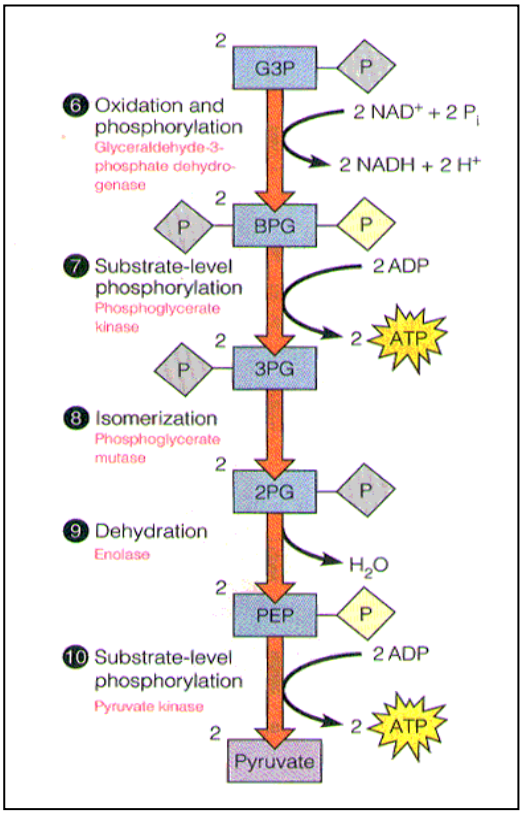
במהלך הגליקוליזה מפורקות (נצרכות) שתי מולקולות ATP ומיוצרות ארבע מולקולות על-כן הרווח האנרגטי לתא הינו שתי מולקולות ATP.

נוכל לסכם את תהליך הגליקוליזה במשוואה באה:

$$\text{Glucose} + 2ADP + 2Pi + 2NAD^+ \rightarrow 2Pyruvate + 2ATP + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$$

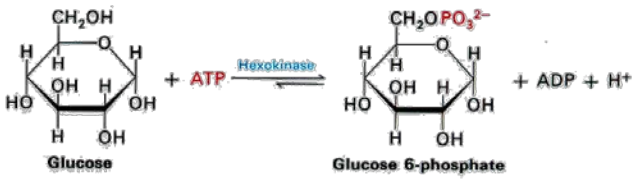
עשרת תגובות הגליקוליזה נחלקות לשני שלבים:
בשלב הראשון - חמשת התגובות הראשונות מהוות את **שלב ההכנה**, אשר במהלכו מתרחש ביקוע של הגלוקוז לשתי טריוזות, תהליך זה דורש השקעת אנרגיה של 2 מולקולות ATP.
השלב השני - חמשת התגובות האחרונות מהוות את **שלב הרווח**, שימוש בשני הטריוזות והפיכת כל אחת לפירובט , בתהליך זה מייוצרת אנרגיה של 4 מולקולות ATP.



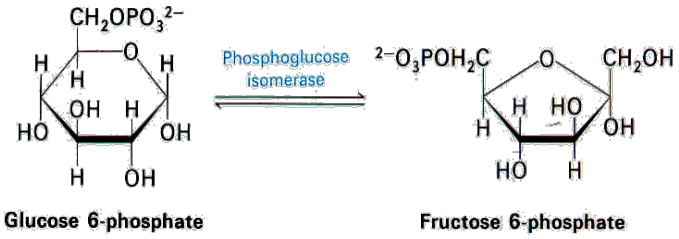


נכתב ע"י דניאל זימלר

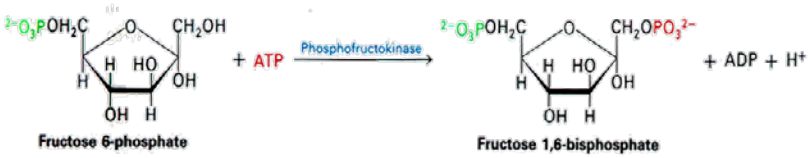
שלב השקעת האנרגיה – השלב המכין:



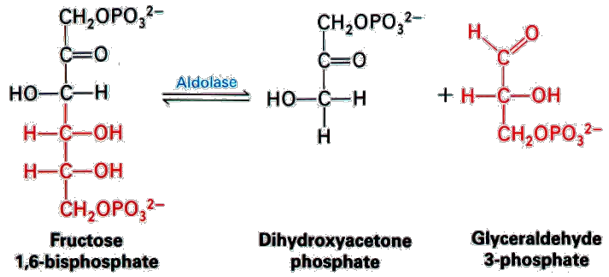
1. גלוקוז נכנס לתא באמצעות נשא בהתאם למפל הריכוזים ועובר פוספורילציה ליצירת גלוקוז 6-פוספט ע"י האנזים הקסוקינאז.
לצורך ביצוע ריאקציה זו מושקעת מולקולת ATP אחת. ריאקציה זו הינה ריאקציה מחייבת ואיננו שלב הפיך שכן G6P (הגלוקוז המזורחן) איננו יכול לצאת מהתא .



2. בתהליך זה מתבצעת איזומריזציה למולקולת ה-G6P ע"י האנזים פוספו-גלוקוז-איזומראז כאשר תוצר ריאקציה זו הינו קבלתו של פרוקטוז-6-פוספט.

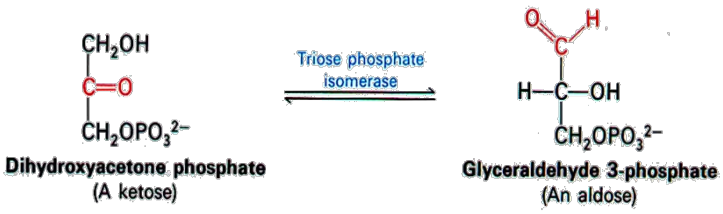


3. פרוקטוז-6-פוספט עובר פוספורילציה ליצירת פרוקטוז-1,6-ביפוספט אשר הינו תוצר עתיר אנרגיה ע"י האנזים PFK1- פוספופרוקטו-קינאז.
לצורך ביצוע ריאקציה זו מושקעת מולקולת ATP אחת. שלב זה הינו שלב בלתי הפיך ובעל התחייבות להמשך תהליך הגליקוליזה.
האנזים PFK1 נתון תחת בקרה הדוקה של התא שכן כאמור זהו שלה "אל-חזור" בתהליך.
לתוצר, פרוקטוז-1,6-ביפוספט, בניגוד לתוצרים אחרים אשר יכולים לשמש כמטבוליטים לתהליכים אחרים בתא יש תפקיד אחד בלבד והוא המשכו של תהליך הגליקוליזה.



4. בשלב זה מתרחשת פתיחתה של הטבעת פרוקטוז-1,6-ביפוספט לכדי צורתה השרשרתית.
אנזים האלדולאז מבצע ביקוע אלדולי של השרשרת לכדי שתי מולקולות בעלות שלושה פחמנים כל אחת אשר על כל אחת מהן מצוי פוספט.
האחת גליצראלדהיד-3-פוספט (G3P) והשנייה דהידרואצטון-פוספט (DHAP).

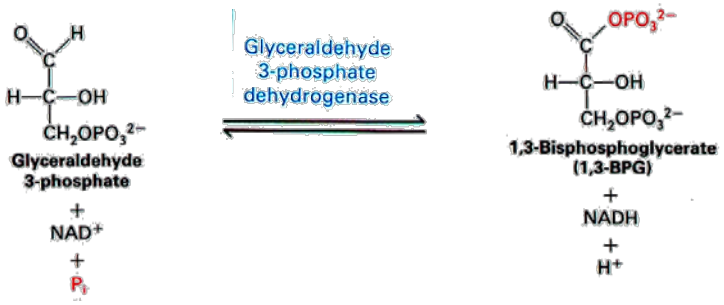
זוהי ריאקציה הפיכה. ריאקצית הגליקוליזה ממשיכה רק בעבור מולקולת G3P ולכן יש להפוך את מולקולת ה-DHAP לכדי מולקולת G3P.



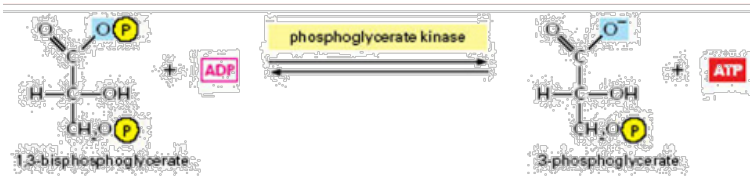
5. בשלב זה האנזים טריוז-פוספט-איזומרז הופך את המולקולה DHAP למולקולת G3P.
כתוצאה בסוף שלה זה אנו מקבלים 2 מולקולות G3P הזמינות להמשך תגובה בתהליך הגליקוליזה.

שלב יצירת האנרגיה –שלב הרווח:

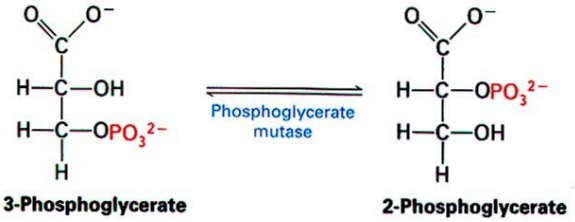
שלב זה מתרחש פעמיים שכן קיבלנו שתי מולקולות G3P על כל מולקולת גלוקוז.



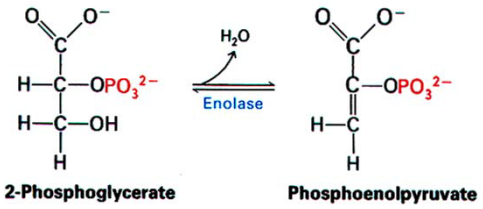
6. בשלב זה G3P עובר חימצון פוספורילציה ע"י האנזים גליצראלדהיד-3-פוספט-דהידרוגנאז והופך ל- 1,3-ביפוספוגליצארט ללא השקעת ATP וע"י זרחן הזמין בתא. בריאקציה זו NAD^+ הופך ל- NADH , ומתקבל הכוח המחזר הראשון הגליקוליזה (כיוון שמתרחש פעמיים אז נוצר בפועל שני NADH).
תוצר התגובה הינו מולקולת עתירת אנרגיה פוטנציאלית שכן מכילה שני פוספטים.



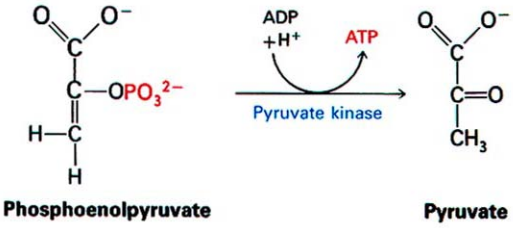
7. 1,3-ביפוספוגליצארט עובר דה-פוספורילציה של פוספט אחד תוך יצרת מולקולת ATP.
התוצר המתקבל בריאקציה זו הינו 3-פוספוגליצראט וריאציה זאת מתרחשת בנוכחותו של האנזים פוספו-גליצראט-קינאז (הקרוי על שם התגובה ההפוכה המתרחשת).
ריאקציה זו כאמור מתרחשת פעמיים , פעם אחת עבור כל מולקולה 3 פחמתית שהתקבלה ולכן נוצרות לנו בשלב זה 2 מולקולת ATP . נבחין כי עד עתה כל האנרגיה שהושקעה השלבים המוקדמים של ממוחזרת.



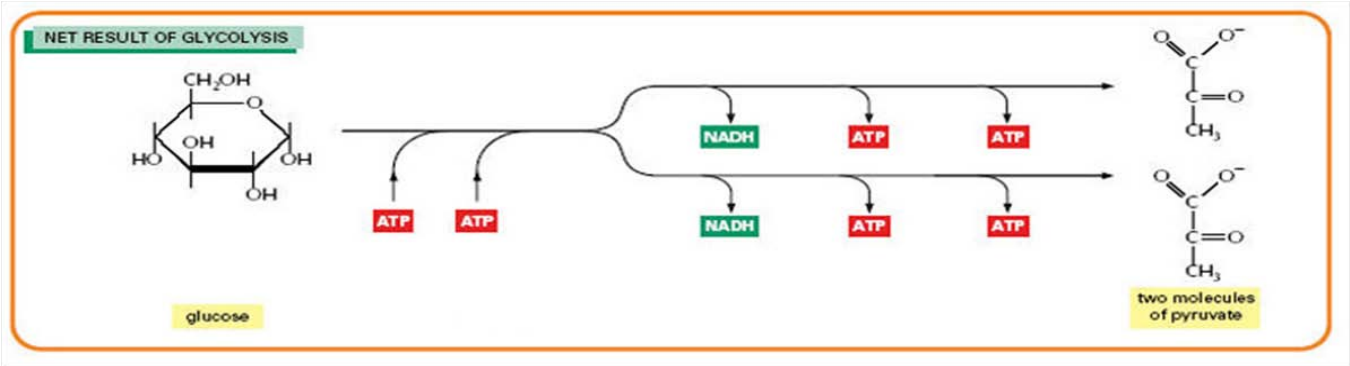
8. בשלב זה האנזים פוספו-גליצארט-מוטאז גורם לאיזומריזיה במולקולת ה-3-פוספוגליצראט ומעביר את הפוספט מעמדה 3' לעמדה 2' לקבלתו של התוצר 2-פוספוגליצראט .
בפועל לא מתרחש העברתו של הפוספט על גבי המולקולה אלא פוספט המצוי באנזים מתחבר לעמדה 2' וניתק ממנו והאנזים מקבל את הפוספט חזרה מעמדה 3' במולקולה.



9. בשלב זה האנזים אנולאז גורם להוצאתה של מולקולת מים מהמולקולה 2-פופוגליצראט ונוצרת המולקולה פוספו-אנול-פירובט.
הוצאת מולקולת המים גורמת לקבלת תוצר עתיר אנרגיה הגורם לו להיות לא יציב מבחינה אנרגתית.



01. בשלב זה האנזים פירובט-קינאז גורם לשבירתו של הקשר אדול-פוספט, אשר הינו קשר עתיר אנרגיה, ונוצרת מולקולת ATP אחת והתוצר פירובט.
ריאקציה זו כאמור מתרחשת פעמיים , פעם אחת עבור כל מולקולה 3 פחמתית שהתקבלה ולכן נוצרות לנו בשלב זה 2 מולקולת ATP . נבחין כי עתה הרווח האנרגטי נטו של התא הינו כאמור 2 מולקולת ATP.



המאזן הכללי מראה, אם כן, **רווח של שתי מולקולות ATP**. אנרגיה זו מהווה חלק קטן מאוד מהאנרגיה האצורה בגלוקוז. רוב האנרגיה נשמרת בשתי מולקולות הפירובט שנוצרו ועתידה להיווצר בצהליכים משלימים.

נוכל לסכם את תהליך הגליקוליזה במשוואה באה:

$$\text{Glucose} + 2ADP + 2Pi + 2NAD^{+} \rightarrow 2Pyruvate + 2ATP + 2NADH + 2H^{+} + 2H_2O$$

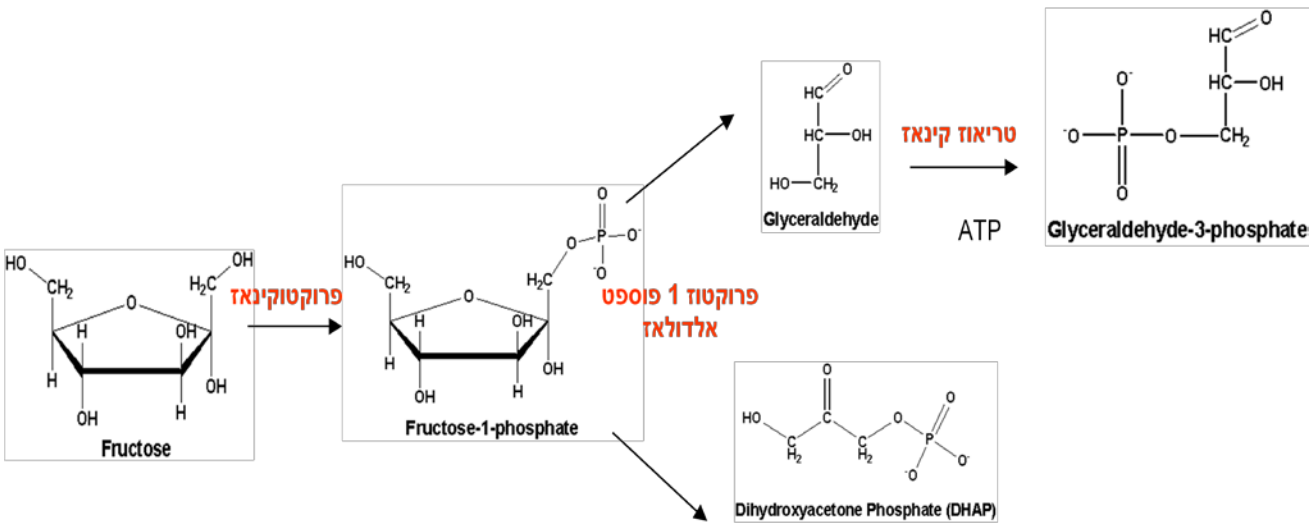
<u>כניסת הפרוקטוז למסלול הגליקוליזה:</u>

כאמור גלוקוז לא נכנס לתאים באופן ספונטני ישנם נשאים המבקרים את כניסת הגלוקוז בהתאם לצורך. לעומתו פרוקטוז נכנס לתא בצורה ספונטנית כשאר הוא עובר דרך ממברנת התא.

כאשר הפרוקטוז נכנס לתא הוא עובר את התהליך הבא:

1. הפיכת פרוקטוז לפרוקטוז 1-פוספט ע"י האנזים פרוקטוקינאז בהשקעת ATP.
2. ביקוע אלדולי לקבלת גליצראלדהיד(לא מזורחן) ודהידרוקסיאצטון-פוספט ע"י האנזים פרוקטוז 1-פוספט-אלדולז.
3. הפיכת הגליצאלדהיד לגליצראלדהיד-3-פוספט ע"י האנזים טריוז-קינאז בהשקעת ATP.
4. כעת שני התוצרים נכנסים למסלול הגליקוליזה לשלב 5 בו יהפוך DHAP ל- G3P.

נבחין כי גם בתהליך הראשוני עבור מולקולת פרוקטוז הושקעו 2 מולקולות ATP והתהליך זהה אנרגטית לפירוקו של הגלוקוז.

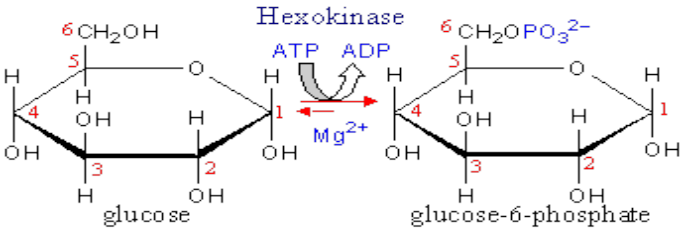


נכתב ע"י דניאל זימלר

בקרת הגליקוליזה :

בתהליך הגליקוליזה ישנן שלוש ריאקציות המתרחשות ואינן מצויות בשיווי-משקל. במסלולים מטבולים אנזימים אשר יהיו תחת בקרה הינם האנזימים הקרובים להתחלתו של המסלול, אנזימים אשר הינם ייחודים למסלול, ואנזימים אשר משתתפים בתגובות לא הפיכות.

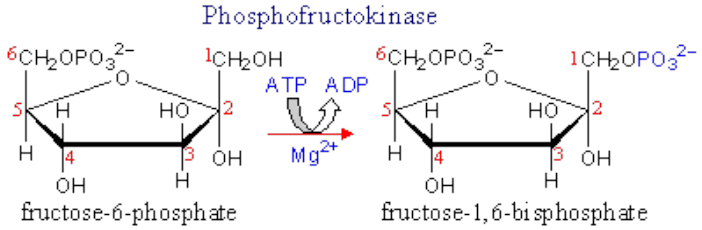
נקודת בקרה ראשונה של הגליקוליזה - פוספורילציה של הגלוקוז (שלב 1):



האנזים הקסוקינאז קיים במגוון צורות באורגניזם שונים ומאופיין ע"י ספציפיות רחבה לסוכרים ו-Km נמוך הגורר אפיניות גבוהה לסובסטרט. הספציפיות הנמוכה מאפשרת לעשות פוספורילציה למגוון סוכרים 6 פחמניים כולל פרוקטוז ומנוז. האנזים הקסוקינאז מעוכב ע"י:

- ברקמות הגוף:
  הקסוקינאז מבוקר אלוסטרית ע"י התוצר G6P, כלומר, זה נקשר לאתר הרגולטורי של האנזים וגורם לשינוי האפיניות של האנזים לסובסטרט.
- בכבד:
  בכבד ישנו אנזים מיוחד גלוקוקינאז המזרחן גלוקוז לגלוקוז-6-פוספאט, אשר משמש כחומר מוצא לגליקוגן.
  גלוקוקינאז הינו בעל ספציפיות גבוהה ואפיניות נמוכה (Km גבוהה) לגלוקוז והוא פועל בריכוזי גלוקוז גבוהים בלבד.

נקודת בקרה שניה של הגליקוליזה: פוספורילציה של F6P תוך השקעה של ATP (שלב 3) :



פוספרוקטוקינאז- PFK1 הינו אנזים אלוסטרי אשר רגיש למצב האנרגטי בתא ולחומרי ביניים שונים. אנזים זה הינו קומפלקס חלבוני גדול המורכב מכמה תתי-יחידות.

האנזים מעוכב ע"י:

- ATP- משמש בתהליך הן כסובסטרט והן כמעכב.
  במידה והתא רווי באנרגיה הזמינה לפעילותו ישנו פחות צורך בסינתוזו של ATP. מולקולת ה-ATP נקשרת לאתר הרגולטורי של האנזים ומשפיע בכך על האתר הקטליטי שלו בכך שהוא מוריד את האפיניות של האתר הקטליטי למולקולת ATP ובכך תואט הגליקוליזה.

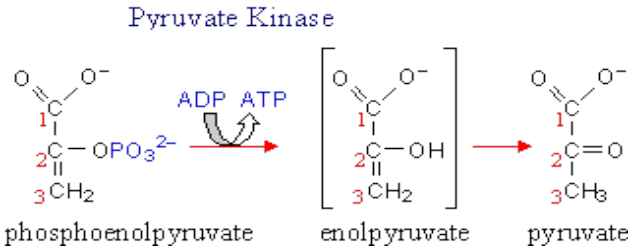
- ציטרט-
  ציטרט מקורו במסלול מעגל קרבס אשר מתרחש בעת נשימה אירובית, חומר זה הינו התוצר הביניים הראשון המתקבל בו. כאשר ישנו עודף של ציטרט חומר זה יוצא מהמיטוכונדריה אל הציטוזול בו מתרחשת הגליקוליזה ונקשר אל האנזים PFK1 ובכך גורם לעיכובו.

האנזים מאוקטב ע"י:

- ADP , AMP-
במידה ותא מחסור באנרגיה הזמינה לפעילותו ישנו יותר צורך בסינתוזו של ATP. מולקולות אלו נקשרות לאתר הרגולטורי של האנזים ומשפיע בכך על האתר הקטליטי שלו בכך שהוא מעלה את האפיניות של האתר הקטליטי למולקולת ATP ובכך תואץ הגליקוליזה.

- פרוקטוז-2,6-ביספוספט – בקרה הורמונאלית המתרחשת בכבד.

נקודת בקרה שלישית של הגליקוליזה: יצירה של מולקולת הפירובט (שלב 10):



האנזים פירובט-קינאז נתון לכדי בקרה אלוסטרית.
פעילות האנזים בכבד מבוקרת ע"י פוספורילציה ודה-פוספורילציה. כאשר פוספורילציה נמצאת תחת בקרה הורמונאלית.

האנזים מעוכב ע"י:

- אלנין –
-

בתנאים אנארובים פירובט הופך ללקטט אשר בריכוזים גבוהים הופך לאלנין אשר יכול לשמש כמעכב לאנזים.

- Acetyl CoA-
-

חומר זה הינו תוצר של הפירובט וכן הינו תוצר עיקרי המתקבל מפירוקן של חומצות שומן, עודף של חומר זה ישמש כמעכב ותהליך הגליקוליזה יואט.

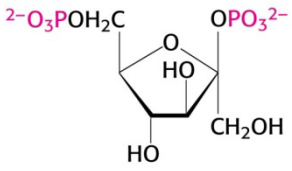
- ATP-

נקשר לאתר הרגולטורי של האנזים מוריד את האפיניות שלו לסובסטרט ADP ומעכב את התהליך.

האנזים מאוקטב ע"י:

- פרוקטוז-1,6-ביספוספט-

זהו תוצר ביניים בתהליך הגליקוליזה ריכוז חומר גבוה יגרום לאקטיבציה/זירוז של התהליך בכדי שזה לא יתקע "forward activation" .



Fructose 2,6-bisphosphate
(F-2,6-BP)

הגליקוליזה בכבד:

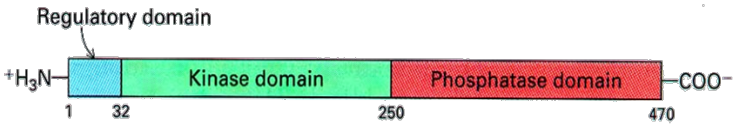
תפקיד הכבד בגוף הוא לנטר ולאזן את רמות הגלוקוז בדם.
לכן תהליך הגליקוליזה שונה בכבד, הכבד אינו משתמש בגלוקוז כמטבוליט אלא בפרוקטוז 2,6-ביפוספט.

פרוקטוז-2,6-ביספוספט כאמור הינו אקטיבטור לאנזים ה-PFK שבתהליך הגליקוליזה בתאי הגוף. כבר בריכוזים מאוד נמוכים הוא מזרז את פעילות האנזים ע"י:

- הגברת האפיניות לסובסטרט.
- החלשת העיכוב של ATP וציטראט.

זרחון פרוטוז-6-פוספט לפרוקטוז-2,6-ביספוסמט נעשהבכבד ע"י אנזים הייחודי לו הנקרא PFK2 תוך כדי השקעת מולקולת ATP אחת.

פעילותו של האנזים מבוקרת ע"י רמת הזרחון שלו, בקרה זו הינה בקרה הורמונאלית.
הבקרה ההורמונאלית (אינסולין וגלוקגן) על PFK2 אינה ישירה, אלא דרך רצפטורים וקסקדה של חלבונים תוך תאיים שמעבירים את הסיגנל לפוספטאז/קינאז (בהתאמה) שמזרחנים או מורידים זרחן מ-PFK2.



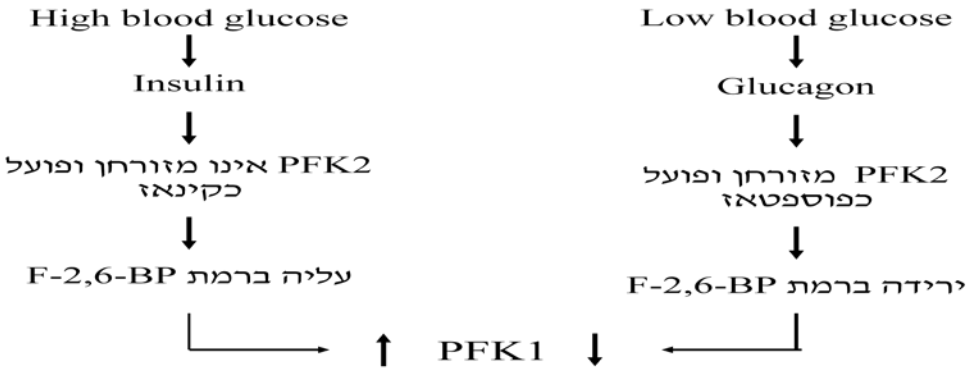
Domain structure
of bifunctional enzyme

אנזים ה-PFK2 הינו אנזים בי-פונקציונאלי והינו בעל דומיין קינאזי (תפקידו לזרחן) ודומיין פוספטאזי (אשר עושה דה-פוספורילציה).

הבקרה נגרמת מרמות הגלוקוז בדם:

- כאשר רמת הגלוקוז בדם גבוהה ← הלבלב מפריש אינסולין מתאי β וזה נקשר לרצפטור שנמצא על ממברנת הכבד ומתחיל רצף סיגנלים ← כתוצאה איזור הבקרה של האנזים עובר דה-פוספורילציה ← האנזים פעיל כקינאז ← עלייה ברמת ה- F 2,6 BP ← הגברת פעילות ה-PFK1 ← הגברת קצב הגליקוליזה וכתוצאה עולה פירוק הגלוקוז בתאים (והרכבת גליקוגן).

- כאשר רמת הגלוקוז בדם נמוכה ← הלבלב מפריש גלוקגון מתאי α וזה נקשר לרצפטור שנמצא על ממברנת הכבד ומתחיל רצף סיגנלים ← כתוצאה איזור הבקרה של האנזים עובר פוספורילציה← האנזים פעיל כפוספטאז ← ירידה ברמת ה- F 2,6 BP ← הורדת פעילות ה-PFK 1 ← הורדת קצב הגליקוליזה וכתוצאה יורד פירוק הגלוקוז בתאים (ועולה פירוק גליקוגן).



נכתב ע"י דניאל זימלר

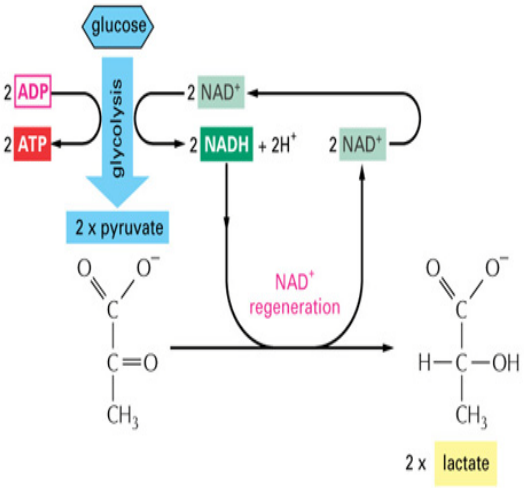
נשימה

בגליקוליזה NAD^+ הופך ל- NADH . על-מנת הגליקוליזה תוכל להמשיך לעבוד חייבים איפוא למחזר את נשא האלקטרונים חזרה ל- NAD^+.

במצב אירובי – הפירובט נכנס למטריקס המיטוכנדריה ע"י טרנספורטר ויש יצירה של AcetylCoA, אשר ישתתף במעל קרבס.

במצב אנארובי – קיימות שתי אפשרויות:

1. בתאים אאוקריוטים (בעת מאמץ בתאי שריר) ובחיידקים מסוימים ישנה הפיכה של הפירובט ללקטט עפ"י הנוסחא:



$$Pyruvate + NADH + H^+ \leftrightarrow Lactate + NAD^+$$

זוהי ריאקצית חימצון חיזור אשר בסופה הופך הפירובט ללקטט על-מנת למחזר את נשאי האלקטרונים. הרווח האנרגטי אם כן בתהליך כולו הוא הרווח האנרגטי של 2 מולקולות ה-ATP אשר התקבלו הגליקוליזה.

תהליך זה מתרחש בנוכחותו של האנזים Lactate dehydrogenase, כאשר עיכוב כלשהו באנזים זה יגרום למחסור בנשאי האלקטרונים וכתוצאה לעיכוב הגליקוליזה ולבסוף יהיה קטלני לתא.

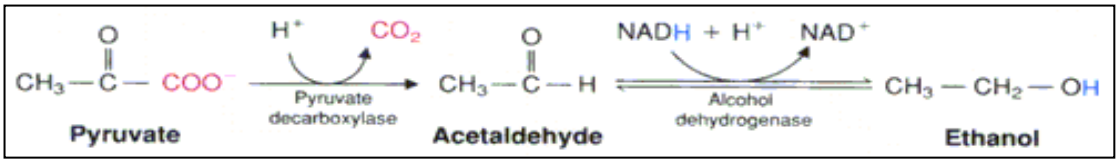
הלקטט דרך מעגל קורי בכבד ממוחזר לכדי פירובט.

2. תסיסה כהלית במיקרואורגניזמים :

$$Pyruvate + H^+ \rightarrow Acetaldehyde + CO_2$$
$$Acetaldehyde + NADH + H^+ \rightarrow Ethanol + NAD^+$$

הריאקציה מתרחשת בשני שלבים, תחילה מתרחשת דה-קרבוקסילציה (הוצאת מולקולת CO_2) של מולקולת הפירובט ע"י האנזים Pyruvate decarboxylase ולאחר מכן מתרחשת דהידרוגנציה (ריאקצית חימון-חיזור) לקבלת האתנול ומחזורו של נשא האלקטרונים.

גם בתהליך זה אין רווח אנרגטי ועיקרו מחזור נשאי האלקטרונים , הרווח האנרגטי אם כן בתהליך כולו הוא הרווח האנרגטי של 2 מולקולות ה-ATP אשר התקבלו הגליקוליזה.



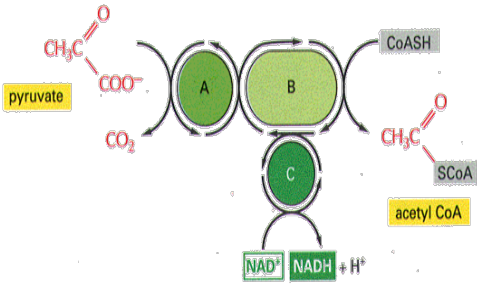
נבחין כי עפ"י המשוואה אם נעלה באופן ניכר את ריכוז האתנול בדם הדבר עלול להוביל להצטברות של NADH עפ"י עיקרון לה-שטלייה , נשאי האלקטרונים לא ימוחזרו , הגליקוליזה תתקע.

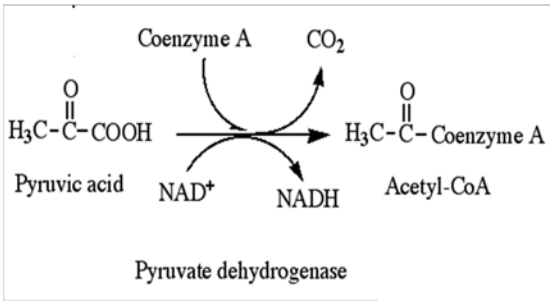
- תסיסה כהלית עלולה להתרחש בכבד בתנאים קיצוניים.

נכתב ע"י דניאל זימלר

מעגל קרבס:

החומר ההתחלתי שנכנס למעגל קרבס הוא אצטיל קואנזים A אולם החומר הסופי בתהליך הגליקוליזה, לעומת זאת, הינו פירובט. אם כן לפני מעגל קרבס מתרחשת לפיכך ריאקציית המרה של השני לראשון.





פירובט (שלושה פחמנים) נכנס למיטוכונדריה ע"י נשא Pyruvate translocase כאשר כניסתו מלווה בכניסת H^+ אשר מאפשרת בכך את כניסתו. הקשר בן הגליקוליזה למעגל החומצה הציטרית הינו דה-קרבוקסילציה מחמצנת של הפירובט ע"י האנזים Pyruvate dehydrogenase ליצירת Acetyl CoA (שני פחמנים).

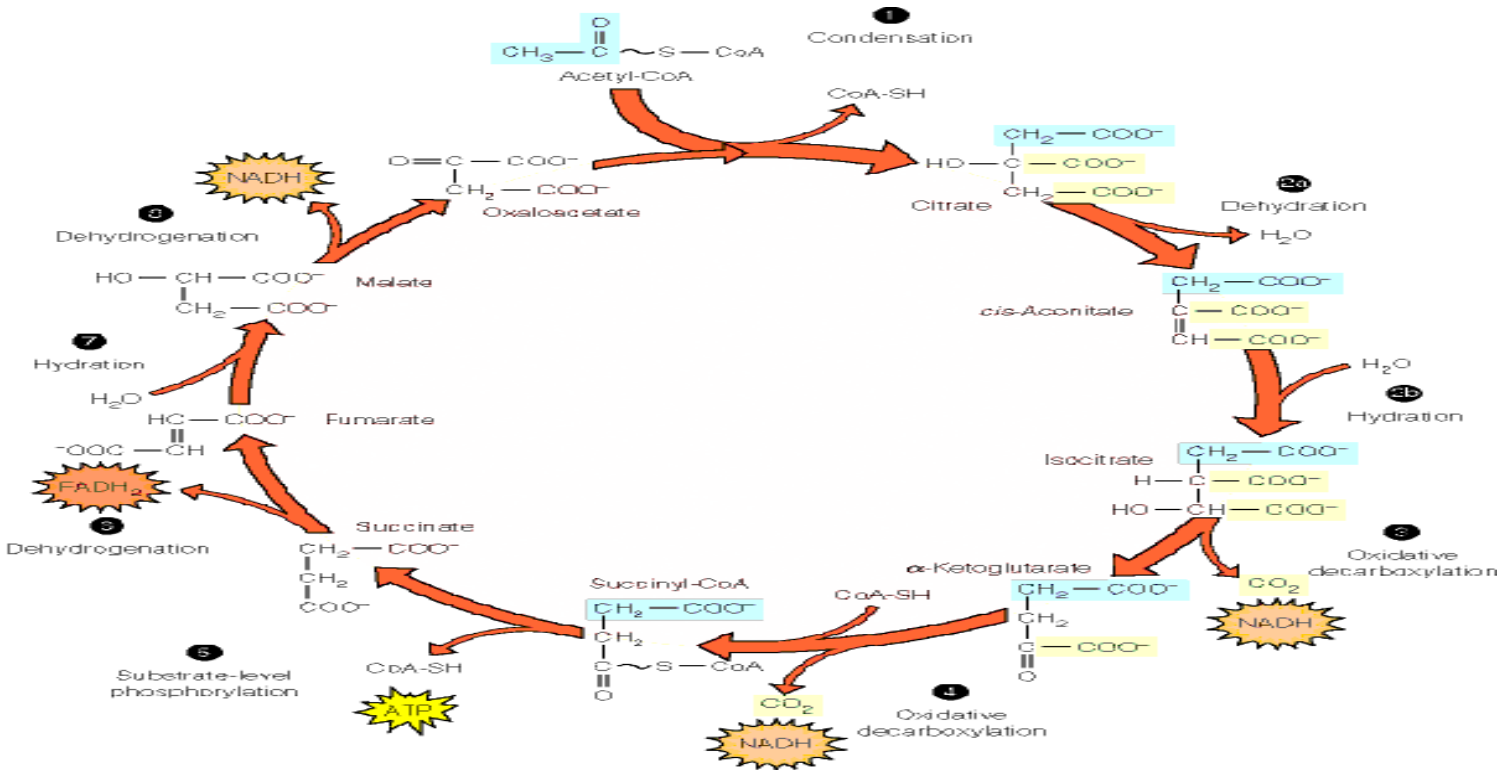
$$Pyruvate + NAD^+ + Coenzyme\ A \rightarrow \text{Acetyl CoA} + NADH + CO_2$$

האנזים פירובט דה-הידרוגנז הינו קומפלקס של שלושה אנזימים שונים בעלי פעילות ספציפית:

A - קולט את הסובטראט ועושה את הדה-קרבוקסילציה
B - קושר קוולנטית בקשר טיו-אסטרי את הקו-אנזים.
C - דה-הידרוגנז – מחמצן , כלומר עושה את החלק של הוצאת האלקטרונים מהנשא.

<u>בקרה</u>: עיכוב: ATP, NADH. זירוז: AMP, ADP, NAD^+

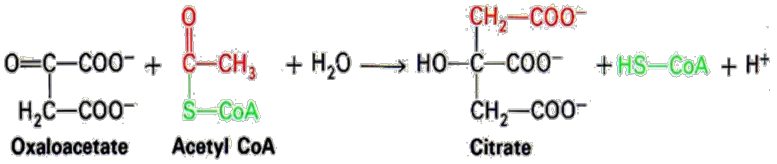
מעגל קרבס מתרחש במיטוכונדריה בתוך המטריקס ביצורים אאוקריוטים ומהווה את השלב השני מתוך שלושה בתהליך הנשימה התאית.
המעגל מורכב מ-8 תגובות כימיות , כאשר הארבעה הראשונה משמשות לחימצון שני הפחמנים בעוד ארבעת התגובות הנוספות משמשות למיחזורו של האוקסלואצטט .



פירוט השלבים המתרחשים במעגל קרבס:

1. התגובה הראשונה המתרחשת במעגל הינה דחיסה אלדולית . בשלב הראשון מתרחש חיבור של האטציל קו-A לאוקסלואצטט ע"י ביקוע הקשר הטיואסטרי ליצירת ציטרט אשר הינה מולקולה בעלת שישה פחמנים.

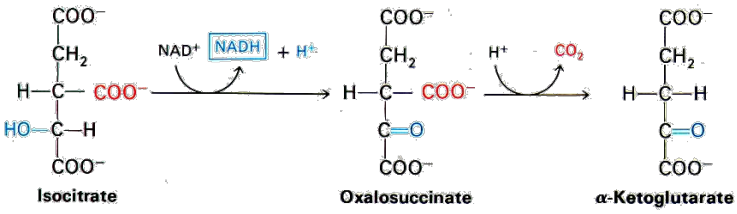
שלב זה מתרחש בעזרת האנזים citrate synthase, והינו שלב חד כיווני.



בנוסף הציטרט עובר ריאקציה של דה-הידרציה של מולקולת המים לקבלת cis-aconitate .

2. cis-aconitate עובר שינוי איזומרי והידרציה (נכנסת מולקולת מים) והופך לאיזוציטרט (Isocitrate), בעזרת האנזים aconitase .

3. איזוציטרט מאבד פחמן דו-חמצני והופך ל-α-Ketoglutarate, מולקולה בת חמישה פחמנים. שלב זה מתרחש בעזרת האנזים isocitrate dehydrogenase. זהו תהליך של דה-קרבוקסילציה מחמצנת אשר במסגרתה משוחררת כאמור מולקולת CO_2 ונוצרת אנרגיה פוטנציאלית בצורת NADH.



4. בשלב זה α-Ketoglutarate מתחבר לקואנזים A ויוצר Succinyl-CoA, מולקולה בת ארבעה פחמנים. שלב זה מתרחש בעזרת האנזים α-Ketoglutarate dehydrogenase , זהו תהליך של דה-קרבוקבילציה מחמצנת אשר במסגרתה משוחררת כאמור מולקולת CO_2 ונוצרת אנרגיה פוטנציאלית בצורת NADH.

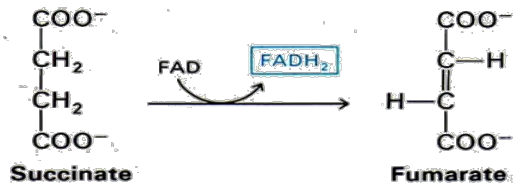
$$\alpha - Ketoglutarate + NAD^{+} + CoA \rightarrow SuccinyCoA + CO_2 + NADH$$

5. כעת מתרחשת הידרוליזה של הקשר הטיאולי במולקולת ה-Succinate אשר מספק את האנרגיה הדרושה ליצירת GTP אשר בריאקציה מצומדת הופך ל-ATP, וכן מתקבלת מולקולת succinate. האנזים אשר בעזרתו מתרחש התהליך הינו: Succinyl CoA synthetase.

$$SuccinylCoA + GDP + Pi \rightarrow Succinate + GTP$$

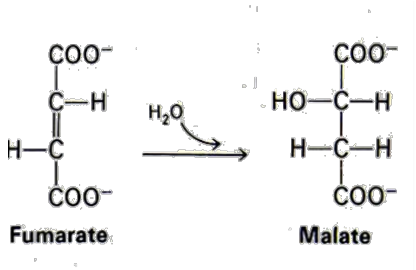
6. מולקולת ה- Succinate עוברת תהליך של חימצון לקבלת מולקולת fumarate ע"י האנזים:succinate dehydrogenase .

במסגרת תהליך זה ונוצרת אנרגיה פוטנציאלית בצורת FADH2 .

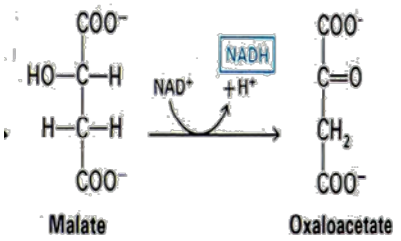


נכתב ע"י דניאל זימלר

7. בתהליך זה מתרחשת הידרציה (הכנסת מולקולת מים) של מולקולת ה-fumarate לקבלת המולקולה malate.
תהליך זה מתרחש בעזרת האנזים: fumarase.

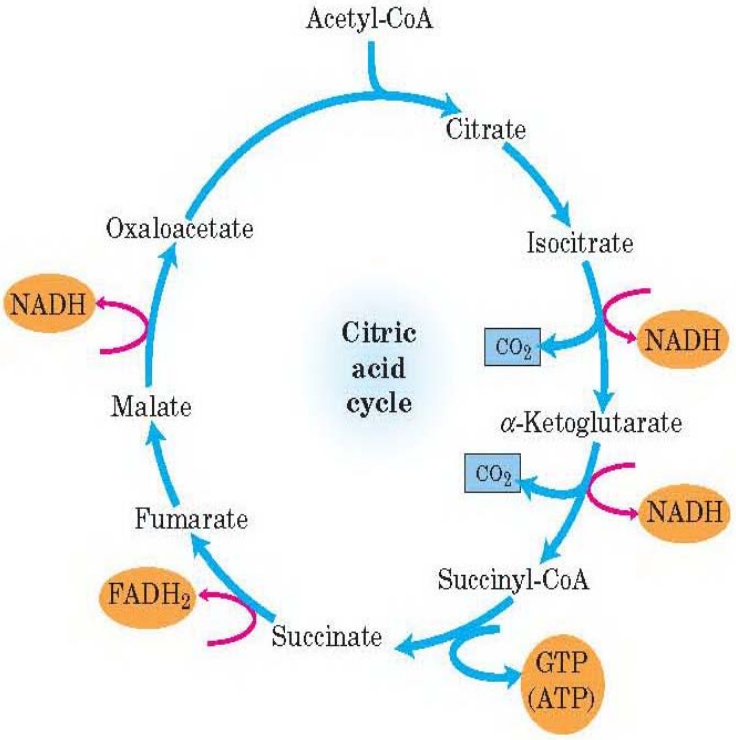


8. בשל זה מתרחש חימצון של מולקולת ה- malate , לקבלת מולקולת oxaloacetate.
האנזים אשר בעזרתו מתרחש התהליך הינו : malate dehydrogenase.



התוצר הסופי של מעגל קרבס הינו מולקולת ה- oxaloacetate , אשר מוכנה להתניע שוב את מעגל קרבס בעזרת חיבור למולקולת AcetylCoA חדשה ולהתחיל את כל התהליך מחדש.

<u>לסיכום:</u>



- שני אטומי פחמן נכנסים למעגל בקונדנסציה של קבוצת האצטיל עם מולקולת אוקסלואצטט. וכן שני אטומי פחמן עוזבים את המעגל בצורת CO_2 בשלבי דה-קרבוקסילציה עוקבים.
- 4 זוגות של אטומי מימן עוזבים את המעגל ב-4 ריאקציות חימצון המתרחשות בו. שתי מולקולות NAD^+ מחוזרות בריאקציה של דה-קרבוקסילציה חימצונית של מולקות איזוציטראט ושל α-Ketoglutarate, מולקולת FAD מחוזרת בחימצון של סוקצינאט ו- NAD^+ אחד מחוזר בחימצונו של מולקות המלאט.
- קשר עתיר פוספט GTP (אשר בריאקציה מצומדת הופך ל-ATP) אחד נוצר מהקשר הטיואסטרי עתיר האנרגיה ב-Succinyl- CoA.
- שתי מולקולות מים נצרכות בסינתזה של ציטרט ע"י הידרוליזה של ציטריל COA והידרציה של פומראט.

<u>תוצרי המעגל</u>: (בעבור כל מולקולת גלוקוז יש להכפיל פי 2)

מפירוק הפירובט לאצטיל קו-A מקבלים CO_2 ו- NADH.

ישירות מהמעגל מתקבל: GTP, $FADH_2$, 3NADH, $2CO_2$.

נכתב ע"י דניאל זימלר

בקרת מעגל קרבס:

המעגל מבוקר בכמה נקודות ע"י מטען האנרגיה בתא וריכוז נשאי האלקטרונים.
בנוסף קיימת בקרה סטויכיומטרית כאשר המעגל תלוי בנוכחות נשאי אלקטרונים במצב מחומצן (NAD^+).
הדבר מביא לקואורדינציה בין קצב מעגל קרבס לבין קצב ריאקציית הזירחון החימצוני (שרשרת מעבר האלקטרונים) בו הנשאים המחוזרים מעבירים את האלקטרונים שלהם לחמצן .

זרימת תרכובות דו-פחמתיות לתוך מעגל החומצה הציטרית וקצב התקדמות המעגל תלויים במטען האנרגיה בתא וזרימה זו תופחת כאשר לתא יש רמות גבוהות שלATP .

נקודות הבקרה במעגל הינן:

1. בשלב יצירת מולקולת ה-citrate , בתהליך דחיסה אלדולית של AcetylCoA ו-oxaloacetate. בעזרת האנזים: citrate synthase.

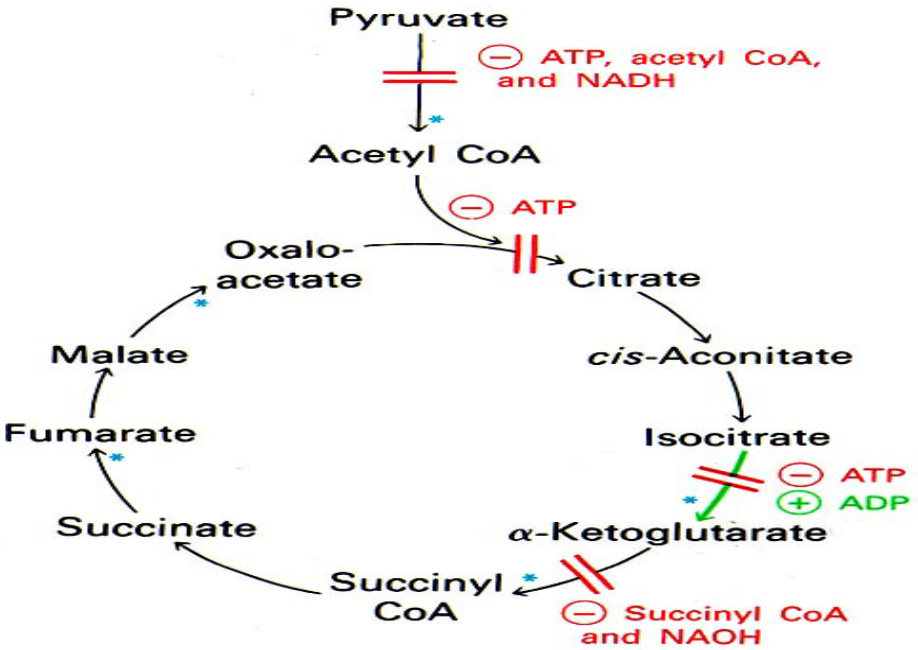
   - זירוז: כניסת האצטיל קו-A (סובסטראט)
   - עיכוב: אפקט אלוסטרי של ATP על האנזים.

2. בשלב יצירת מולקולת ה- α-Ketoglutarate בתהליך של דה-קרבוקסילציה חימצונית של מולקולת ה- איזוציטרט. שלב זה מתרחש בעזרת האנזים isocitrate dehydrogenase.

   - זירוז: אפקט אלוסטרי של ADP.
   - עיכוב: ע"י ATP.

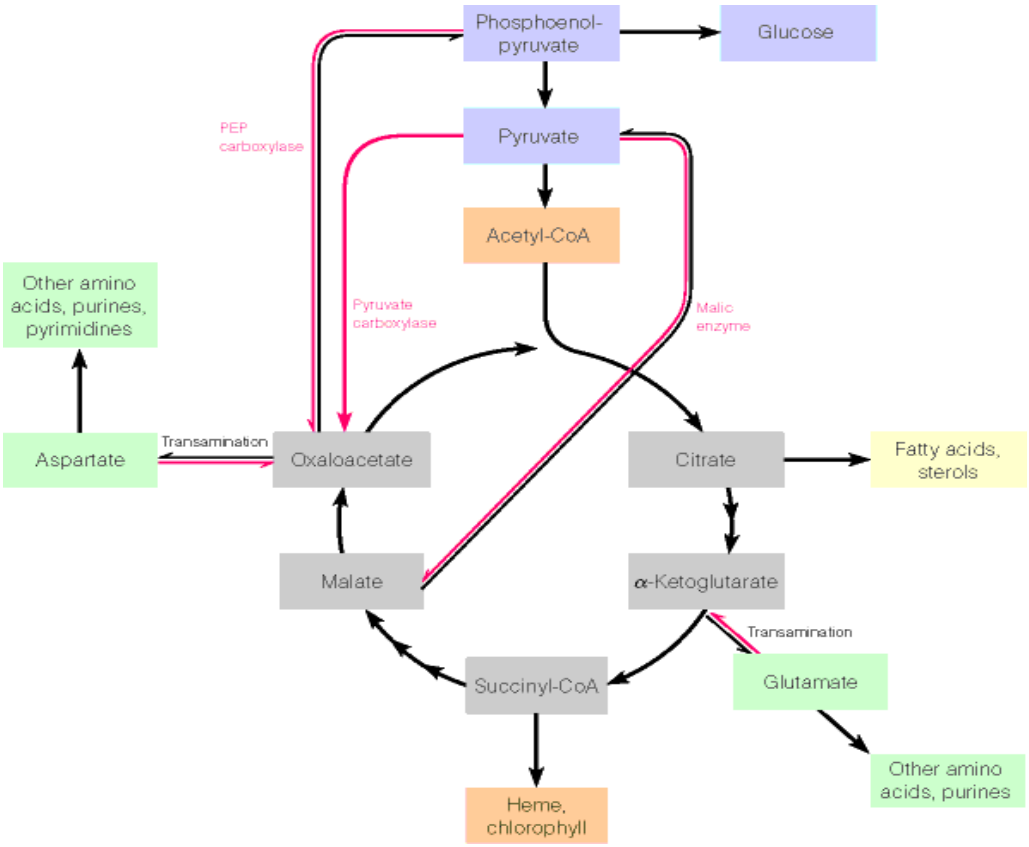
3. בשלב יצירת מולקולת ה- Succinyl-CoA בתהליך של דה-קרבוקסילציה חימצונית של מולקולת ה- α-Ketoglutarate אשר מתחברת ל-קואנזים A. שלב זה מתרחש בעזרת האנזים α-Ketoglutarate dehydrogenase.

   - עיכוב: ע"י ריכוז succinyl-Co-A ו-NADH (תוצרים).
   - זירוז: ע"י ריכוז ADP ו- NAD^+.



נכתב ע"י דניאל זימלר

שימוש במגל קרבס ליצירת חומרי התא – ריאקציות אנפלירוטיות:



כמו כל מסלול מטבולי, חומרי ביניים המיוצרים במעגל קרבס משמשים לצרכים ביוסינטטיים בתא.

כאשר ישנו שימוש בחומרי הביניים של המעגל לצרכים ביוסינטטים, יש צורך ליצור את חומרי היסוד של המעגל על מנת לשמור על רמתם קבועה.

תגובות אלו הממחזרות/יוצרות את חומרי הביניים הנדרשים נקראות "תגובות אנפילירוטיות" :

1. יצירת אוקסלואצטט ישירות מפירובט ע"י קרבוקסילציה בעזרת האנזים: פירובט קרבוקסילאז.

$$\text{Pyruvat} + HCO_3^- + ATP \rightarrow \text{Oxaloacetate} + ADP + Pi$$

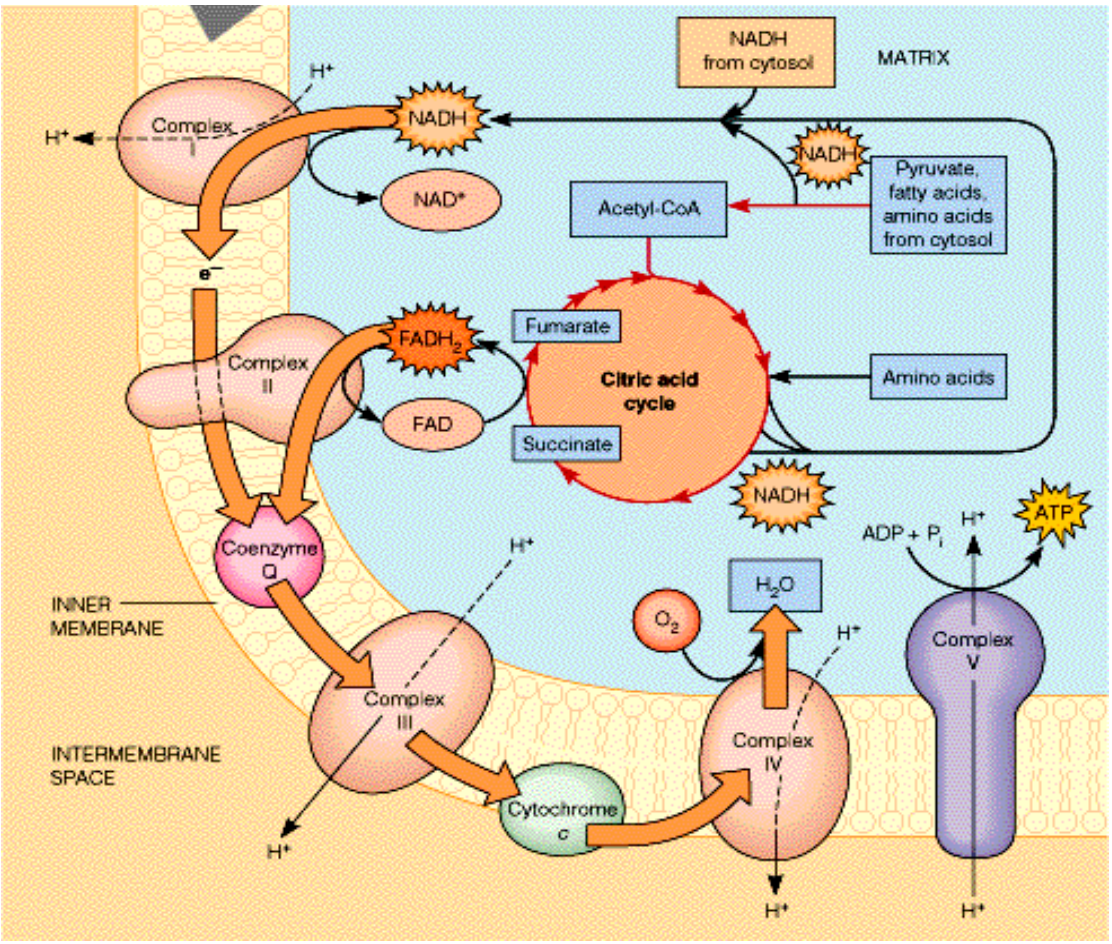
אנזים זה מבוקר אלוסטרית ע"י Ac-CoA אשר בריכוזים גבוהים מעאקטב אותו.
ריאקציה זו היא מאוד אנדורגנית ודורשת השקעת ATP ומתרחשת רק בתאי כבד וכליות .

2. יצירת אוקסלואצטט מה.אמינית.

3. יצירת malate מפירובט.

4. יצירת $\alpha - Ketoglutarate$ מגלוטמט.

שרשרת מעבר האלקטרונים:



NADH ו -$FADH_2$ אשר הינם תוצרי הגליקוליזה ומעגל קרבס, הם תרכובות עתירות אנרגיה מכיוון שכל אחת נושאת זוג אלקטרונים בעלי פוטנציאל העברה גבוה.

פוספורילציה חימצונית הוא התהליך בו ATP נוצר כתוצאה של העברת אלקטרונים מ NADH או $FADH_2$ לחמצן ע"י מערכת של מעבירי אלקטרונים, electron carriers .
האנרגיה החופשית המשתחררת בעת מעבר האלקטרונים לחמצן מנוצלת לסינטיזה של מולקולות ATP.

זרימת האלקטרונים מ NADH-ו-$FADH_2$-לחמצן דרך קומפלקסים חלבוניים גדולים הממוקמים בממברנה הפנימית של המיטוכונדריה מובילה לשאיבת פרוטונים מחוץ למטריקס המיטוכונדריה אל החלל הבין-ממברנאלי, קומפלקסים 1,3,4 בלבד משמשים כמשאבות פרוטונים אל החלל הבין-ממברנאלי.

כתוצאה כוח מניע פרוטונים נוצר מבחוץ, המורכב ממפל pH ופוטנציאל חשמלי טראנס-ממברנלי.
הגרדיאנט קיים הן מבחינה של הפרשים בריכוזי H^+ והן מבחינה של הפרש פוטנציאלי חשמלי.

הפוטנציאל חימצון-חיזור של הקומפלקסים החלבוניים הוא האחראי לכך שהגרדיאנט נשמר קבוע.
לקומפלקסים אלו יש היררכיה של פוטנציאל חימצון-חיזור כך שלחמצן לא יהיה יכולת לקחת את האלקטרנים בכל שלב של שרשרת מעבר האלקטרונים.

ATP מסונתז כאשר הפרוטונים זורמים בחזרה למטריקס דרך קומפלקס אנזימטי הנקרא ATP synthase.

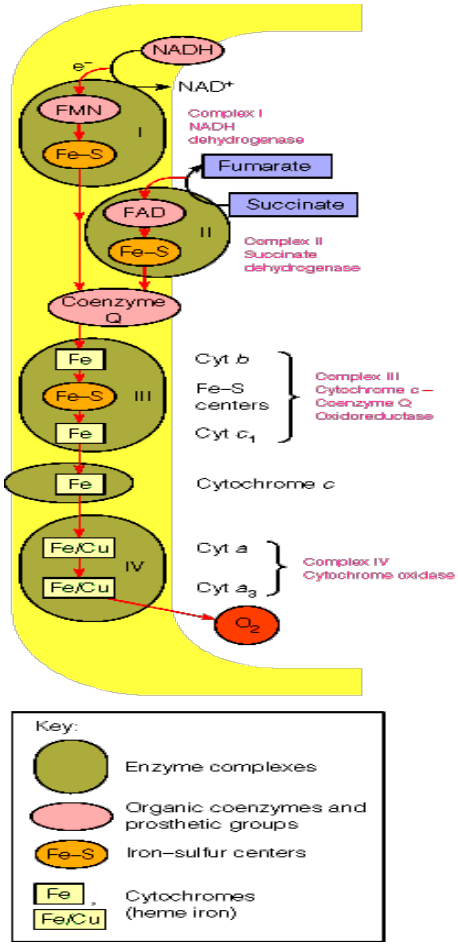
נכתב ע"י דניאל זימלר

העברת האלקטרונים מתבצעת על גבי קומפלקסים 1-4, החלבונים בנויים מכמה תתי יחידות שיכולים לעבור חימצון-חיזור בסמיכות פיזית המאפשרת העברתם של אלקטרונים בין נשא אחד לאחר.
כלומר, יש הדרגתיות בין פוטנציאל החימצון-חיזור של הנשאים, לדוגמא :
נשא 2 הינו בעל פוטנציאל חיזור גבוה יותר מאשר נשא 1, אשר הינו בעל פוטנציאל חיזור נמוך ממנו (פוטנציאל חיזור נמוך מוגדר כנטייה גבוהה למסירת אלקטרון) וכך הלאה.

האלקטרונים נקלטים ע"י מעבירי אלקטרונים:

- יוני ברזל בתוך הקומפלקסים הנמצאים בשתי צורות: ציטוכרומים (קומפלקס פורפריני) ומרכזי Fe-S. יון הברזל עובר בין מצבי החמצון השונים שלו - 2/+3+ וכך מעביר אלקטרון אחד בכל פעם הלאה.
- FMN ויוביקינון הם נשאים של שני אלקטרונים הקולטים אותם תוך מעבר למצב רדיקלי.
- יוני נחושת.

לכל מעבירי האלקטרונים פרט ליוביקינון קשורים לחלבון נשא המשפיע על הפוטנציאל ומקטלז את העברת האלקטרונים ומגן מפני חמצן (כדי לשמור על מפל החמצון).



<u>קומפלקס I: NADH Hydrogenase</u>
לוקח את האלקטרונים מה-NADH (אחד בכל פעם)
תוך שאיבת פרוטונים ע"י מרכז FMN ו-Fe-S.

<u>קומפלקס II: Succinate Dehydrogenase</u>
מעביר את האלקטרונים מ-$FADH_2$ – שניים בכל פעם,
(ללא הוצאת פרוטונים) ע"י מרכז Fe-S, FAD.
קומפלקס זה אינו משמש כמשאבת פרוטונים.

<u>קומפלקס מעבר: Coenzyme Q</u>
מעביר את האלקטרונים מקומפלקסים I ו- II ל-III.

<u>קומפלקס III: Cytochrome C – Coenzyme Q Oxidoreductase</u>
מעביר את האלקטרונים דרך מרכזי Fe, Fe-S ו- Fe
ומשמש כמשאבת פרוטונים.

<u>קומפלקס מעבר: Cytochrome C</u>
מעביר את האלקטרונים מקומפלקס III ל-IV ע"י מרכז Fe.
מאחר והוא מעביר בכל פעם אלקטרון אחד,
ישנם אנזימים המונעים יצירת רדיקלי חמצן.

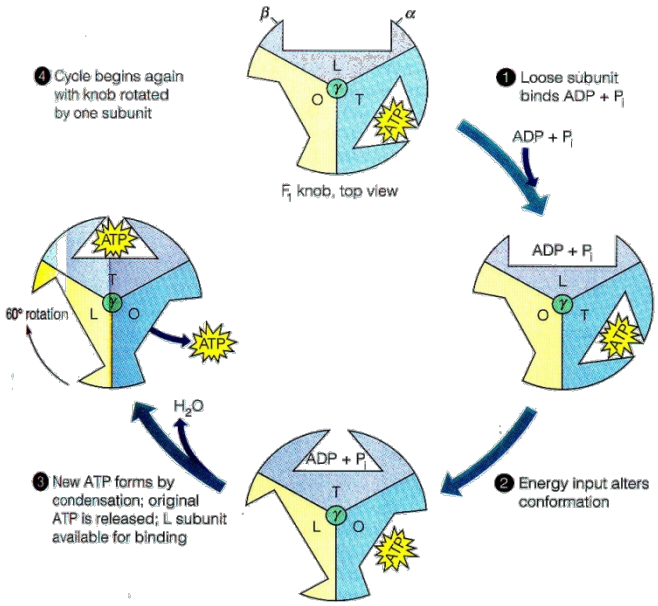
<u>קומפלקס IV: Cytochrome Oxidase</u>
מעביר את האלקטרונים ע"י שני מרכזי Fe/Cu לחמצן
ליצירת מים והוצאת פרוטונים לחלל הבין ממברנלי.

נכתב ע"י דניאל זימלר

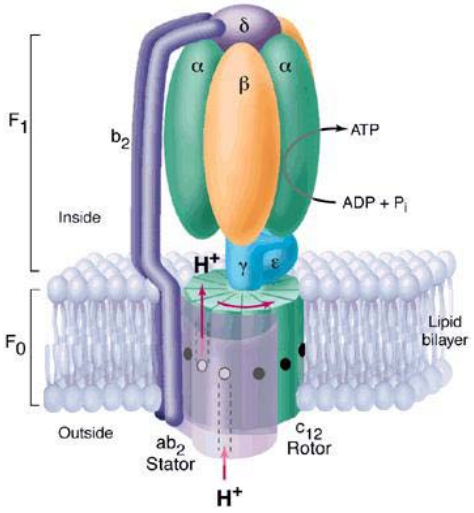
יצירת ATP ע"י קומפלקס V ה- ATP Synthase:

מבנה

.האנזים ATP synthase מורכב משלושה חלקים עיקריים: מנוע - F0 אשר קושר פרוטונים. ציר - shaft אשר מוליך את התנועה הסיבובית, ו-F1 ATPase הבנוי מ-6 תתי יחידות, $3\alpha+3\beta$, אשר תפקידו לסנתז מולקולות ATP מ- ADP ופוספט.



תחילה הפרוטונים בחלל הבין-ממברנאלי נקשרים לאתר קישור במנוע, קישור כזה גורם לשינוי מבני במנוע אשר מסובב אותו מעט וחושף את האתר קישור הבא. כאשר פרוטון מסיים סיבוב מלא הוא נפלט פנימה אל תוך המיטוכונדריה ובכך מאפשר לפרוטון חדש להקשר. למעשה המנוע משתמש במפל הריכוזים של הפרוטונים על מנת להסתובב, ובכך הוא ממיר אנרגיה כימית לאנרגיה מכאנית.



הציר מקשר בין המנוע ל-F1 וממיר סיבוב אנכי לסיבוב אופקי. הסיבוב של F1 מחולק למספר שלבים: קישור ADP ופוספט, סגירה שלהם בתא שטח קטן אשר מאלצת אותם להקשר, ושחרור מולקולת ה-ATP החדשה.

מנגנון פעילות

בהעברת הפרוטונים, עבור כל סיבוב של הקומפלקס נוצרות שלוש מולקולות ATP.

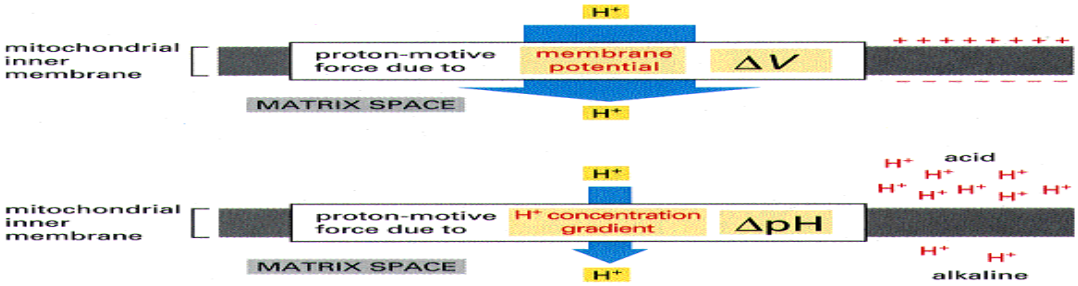
תת היחידה γ מאחדת בין $\alpha+\beta$ לקבלת אתר פעיל לסתנוז ATP. כך מתקבלים שלושה אתרים פעילים באנזים, אשר בעת כל רוטציה המתרחשת בעלי שלוש קונפורמיות שונות : Loose, Tight, Open

1. אל ה- Loose נכנס ADP+Pi.
2. בעזרת הסיבוב ואנרגיה הופך ל- Tight, מקטלז את יצירת ה-ATP.
3. בעזרת H^+ הופך ל- Open ומשחרר את ה- ATP.

נכתב ע"י דניאל זימלר

התיאוריה הכמיאוסמוטית:

בשרשרת מעבר האלקטרונים ישנם שני מרכיבים הגורמים למפל האלקטרו-כימי של פרוטונים.
גרדיאנט חשמלי וגרדיאנט pH .
זהו הכוח המניע את הפרוטונים להיכנס חזרה למטריקס והם יכולים לעשות זאת רק דרך ה--ATP synthase.



כימות גרדיאנט הפרוטונים: היחס P/O

על מנת לקבוע את יעילותו של התהליך יש לכמת את האנרגיה הנלכדת בצורה של ATP כחלק מהאנרגיה הכללית המשוחררת בתהליך החמצון של הסובסטרט.

היחס P/O מגדיר את כמות ה-ATP המסונתזת עבור זוג אלקטרונים שעובר בשרשרת מעבר האלקטרונים, זהו היחס בין ATP שנוצר מצמד אלקטרונים שעוברים בשרשרת.

כמות P נצרכת

יחס זה מגדיר כמה ATP נוצר ביחס למס' האלקטרונים שעברו: $P/O = \frac{ATP}{2O_2}$

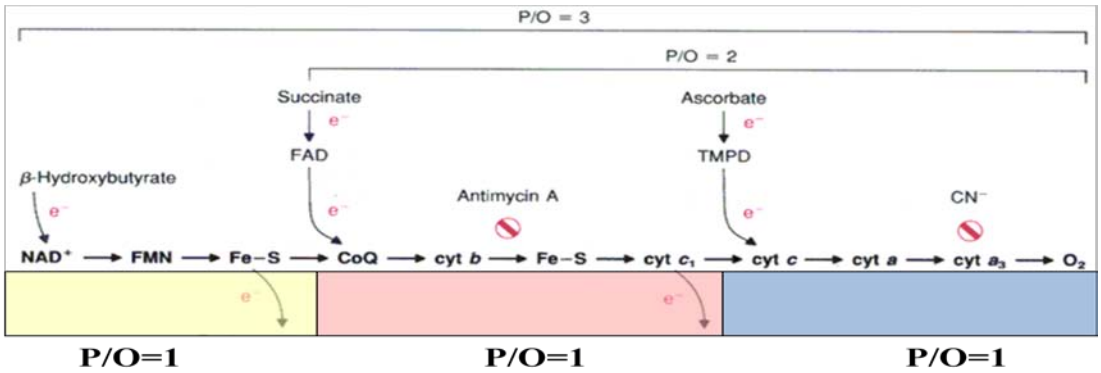
כמות אלק'

ATP מודדים לפי כמות הפוספט שנצרכה וזוגות אלקטרונים מודדים לפי חיזור חמצן למים.

$$1/2O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$$

כמות ה-ATP שמקבלים מצמד אלקטרונים תלויה במקום בו נכנסים צמד האלקטרונים לשרשרת.
ככל שהאלקטרונים ייכנסו מוקדם יותר, כך הם יתרמו יותר לגרדיאנט ויגרמו ליצירה של יותר ATP.

כל פעם שהאלקטרונים עוברים בקומפלקס המשמש כמשאבת פרוטונים הם תורמים ליצירתו של גרדיאנט פרוטונים גדול יותר , על-כן זוג אלקטרונים אשר נכנס בקומפלקס 1 ייצור 3 ATP בעוד שזוג אלקטרונים הנכנס דרך קומפלקס 2 אשר איננו משמש כמשאבת פרוטונים ייצור 2 ATP בלבד.



נכתב ע"י דניאל זימלר

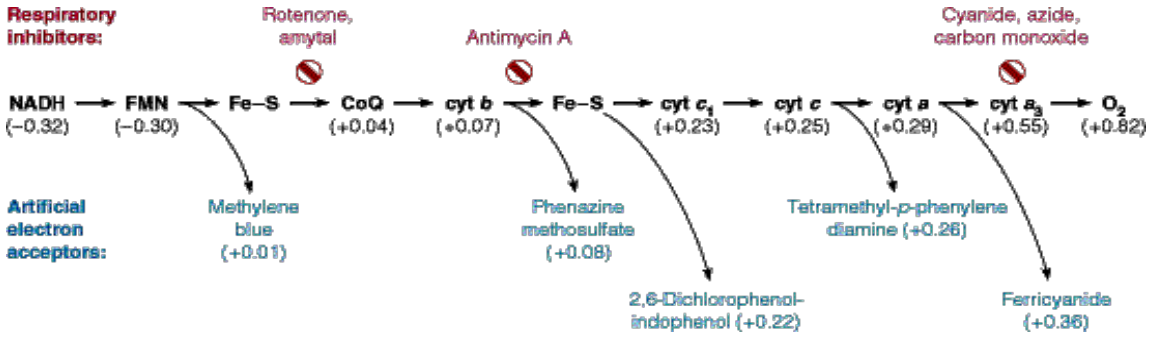
ניצולת הנשימה התאית:

בנשימה אירובית אנו מקבלים בסה"כ 38 מול' ATP.
עבור על NADH מתקבלות בממוצע 3 מול' ATP בעבור $FADH_2$, 2 מול' ATP.
זאת כאמור משום שה-NADH עובר במשאבת פרוטונים אחת יותר.

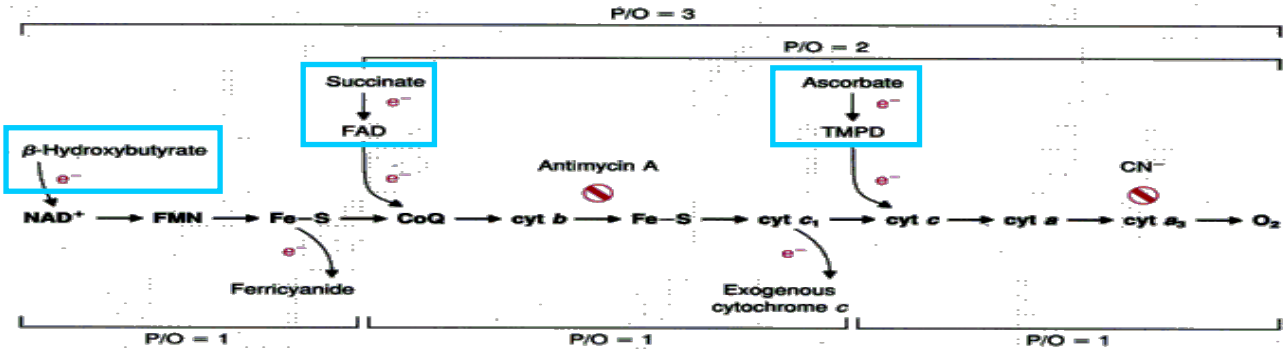
- במוח על-מנת לשרשרת מעבר האלקטרונים תצא לפועל יש צורך בהשקעת 2 מולקולות ATP ולכן מקבלים בסה"כ 36 מולקולות ATP.

מעכבים ומאקטבים של שרשרת מעבר האלקטרונים:

ישנם רעלים המעכבים את מעבר האלקטרונים במקום מסויים בשרשרת. העיכוב יגרום לכל החומרים לפי החסימה להצטבר במצב מחוזר ולחומרים אח"כ במצב מחומצן.בשל העיכוב צריכת החמצן תיפסק.



קולטי אלקטרונים – כאשר הקליטה היא לפני החסימה האלקטרונים ימשיכו לזרום אל הקולט החיצוני, אולם יתקבל פחות ATP, וכמותו כמובן תלויה בכמה משאבות פרוטונים אלקטרונים אלה עברו עד לשלב ההגעה לקוט החיצוני.
ניתן להתגבר על חסימה ע"י תורמי אלקטרונים לאחר החסימה ובכך לקבל צריכת חמצן, עם החסימה הינה בקומפלקס הרביעי , קרי הקומפלקס אשר מועבר האלקטרונים לחמצן לא נקבל צריכת חמצן.



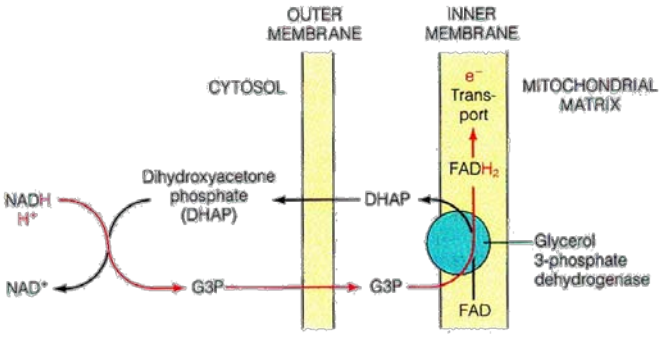
שרשרת הנשימה ויצירת ATP הם שני תהליכים מצומדים, כלומר הם תלויים זה בזה. הקשר בינהם הוא דרך הוא דרך גרדיאנט הפרוטונים שנוצר משני צדדי הממברנה.

- אם תעוכב הנשימה ולא יווצר גרדיאנט, אז לא תהיה יצירה של ATP.
- אם תעוכב יצירת ATP והגרדיאנט שיווצר ילך ויגדל אז תעוכב הנשימה שכן משאבות לא יוכלו להעביר פרוטונים החוצה אל החלל הבין-ממברנאלי וכתוצאה לא יוכלו להעביר את האלקטרונים לקומפלקס הבא.

חומרים אשר מחוררים את הממברנה וע"י כך מאפשרים מעבר חופשי של פרוטונים נקראים חומרים מפרי צימוד. במצב כזה , לא יווצר ATP , קצב הנשימה ושרשרת מעבר האלקטרונים יוגבר במטרה לחפות על גרדיאנט הפרוטונים הנמוך. חומרים מפרי צימוד הם: DNP, FCCP.

החומר אוליגומיצין מעכב את ה- ATP synthase ומעכב גם את שרשרת מעבר האלקטרונים בשל הגרדיאנט הגדול שהוא יוצר בחלל הבין-ממברנאלי.

המעבורת הגליקוליטית:

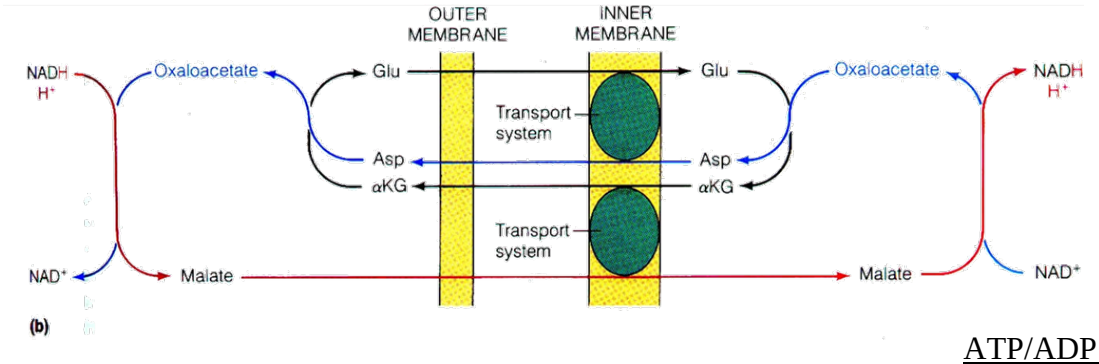


מעבירה אלקטרונים מהציטוזול למיטוכונדריה.
שמירה על רמות NADH.

1. תוצר הביקוע האלדולי בגליקוליזה, הידרוקסי-אצטון פוספט (DHAP), בנוכחות $NADH+H^+$, הופך לגליצרול 3-פוספט ו-NAD^+.
2. הגליצרול 3-פוספט מועבר בטרנספורט חד כיווני הנמצא על הממברנה החיצונית של המיטוכונדריה לתוך החלל הבין ממברנלי.
3. על קומפלקס הגליצרול 3-פוספט דהידרוגנז היושב על הממברנה הפנימית ובנוכחות FAD מתקבלים $FADH_2$ הממשיך לשרשרת מעבר האלקטרונים ו- DHAP המשתחרר חזרה לציטוזול.

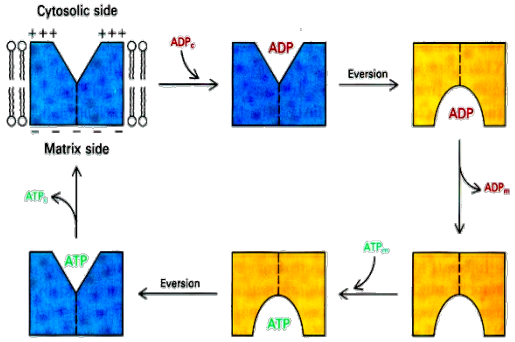
המעבורת הציטרית (פעילה בעיקר בכבד ובלב)

1. אוקסלואצטט, בנוכחות $NADH+H^+$, הופך ל- $Malate + NAD^+$.
2. בעזרת טרנספורט אקטיבי על הממברנה החיצונית נכנס ה-malate לחלל הפנימי של המיטוכונדיה (המטריקס).
3. במטריקס נכנס למעגל קרבס ומוסר אלקטרונים ופרוטונים ל- NAD^+ והופך חזרה לאוקסלואצטט.
4. בתהליך טרנס-אמינציה עם Glu, האוקסלואצטט הופך ל- Asp וה-Glu ל- α-Ketoglutarate .
5. שני תוצרי הטרנס-אמינציה יוצאים לציטוזול. שם עוברים תהליך טרנס-אמינציה הפוך לקבלת האוקסלואצטט וה- Glu חוזרת חזרה לתוך מטריקס המיטוכונדריה.



ATP/ADP translocase

אנזים טרנס ממברנלי המכניס ADP מהציטוזול למטריקס ומוציא לציטוזול ATP.
מחזוריות הריאקציה שלו מונעת ע"י פוטנציאל הממברנה.



1. כאשר פתוח לכיוון הציטוזול יש לו אתר קישור בעל אפיניות גבוהה ל- ADP.
2. לאחר הקישור משתנה הקונפורמציה כך שה-ADP פונה כלפי פנים (למטריקס) ואפיניות האנזים אליו יורדת.
3. ה-ADP משתחרר ואפיניות האנזים ל-ATP עולה.
4. האנזים קושר ATP ועובר שינוי קונפורמציה כך שה-ATP לכיוון הציטוזול.
5. כעת אפיניות האנזים ל- ATP יורדת והוא משתחרר.

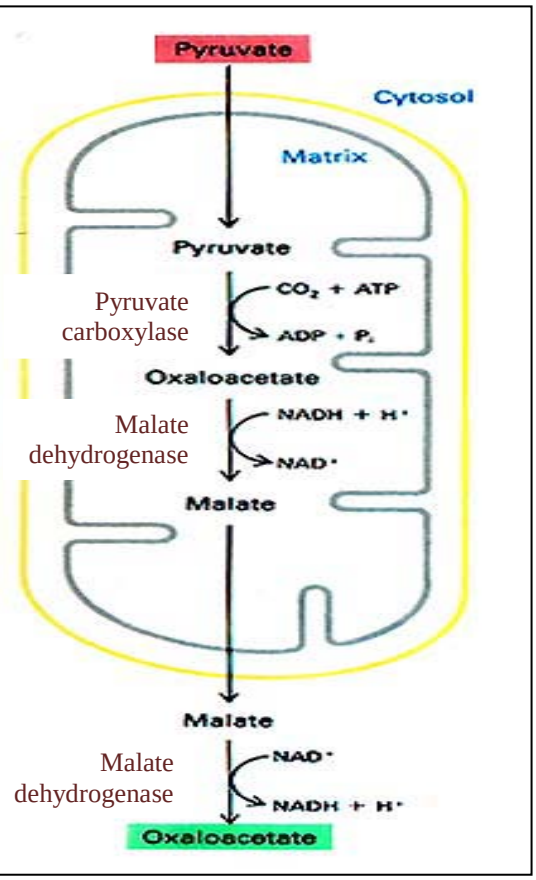
נכתב ע"י דניאל זימלר

גלוקונאוגנזה:

גלוקונאוגנזה הינו תהליך אנבולי אשר הינו הופכי לגליקוליזה , בתהליך זה ישנה יצירה של גלוקוז ממקורות שאינם סוכריים: גליצרול (מח.שומן), ח. אמינו שונות, לקטאט .
גלוקונאוגנזה מתרחשת בכבד ובכליות ומסייעות לשמור על רמות גלוקוז בדם.
גלוקונאוגנזה הינה חיונית ביותר שכן מספר רקמות חייבות גלוקוז כמקור אנרגיה ותלויים בה בלעדית (מוח , מערכת עצבים מרכזית, כליות, אשכים, כדוריות דם אדומות).
לאחר יממה של רעב (ללא מזון) מתרוקנים מאגרי הגליקוגן בגוף ויש צורך בסינתזת גלוקוז מחומרי ביניים/יסוד.
ברעב ממושך יש פירוק של חלבון שריר השלד לצורך הגלוקונאוגנזה.
גם במצב תזונה רגיל הגלוקונאוגנזה מתפקדת באיזון חומרי המזון (בעיקר שימוש בעודפי ח.אמינו לסיתנזת גלוקוז) ומיחזור גלוקוז עבור שריר במאמץ מלקטאט.

רוב ריאקציות הגליקוליזה הן ריאקציות הנמאות בשיווי , בתהליך ישנן 3 ריאקציות בלתי הפיכות.
למסלול הגליקוליזה בכללותו ΔG מאוד שלילי ריאקציות הינן ספונטיניות ונוטות לכיוון פירוקו של גלוקוז.הפתרון לבעייה זו היא שבכל מקום אשר ישנן ריאקציות בלתי הפיכות האבולוציה יצרה ריאקצייה עוקפת – bypass reaction לריאקציות הבעייתיות שאינן בשיווי משקל ומבוצעות ע"י:

- Hexokinase.
- Phosphofructokinase (PFK_1).
- Pyruvate kinase.



מעקף 1:

מעקף עבור האנזים Pyruvate kinase כלומר , מעקף עבור הריאקציה ה-10 של הגליקוליזה , זהו השלב הראשון והשני של הגלוקונאוגנזה.

הריאקציה הראשונה הינה קרבוקסילציה של Pyr ל-OAA ומתרחשת במיטוכונדריה, בעזרת האנזים Pyruvate carboxylase, והדורש השקעת ATP.

$$\text{pyruvate} + CO_2 + H_2O + ATP \rightarrow Oxaloacetate + ADP + Pi + 2H^+$$

Pyr ו- OAA הן נגזרות פחמתיות הנמצאות במדורים שונים האחד בציטוזול ואילו השני נמצא במיטוכונדריה. Pyr יכול להיכנס באופן חופשי למטריקס של המיטוכונדריה ושם הופך ל-OAA.
בשלב זה OAA חייב לעבור לציטוזול, מאחר ואין טרנספורטר יעיל להעברת OAA לציטוזול, OAA הופך ל Malate ע"י . ה- Malate יוצא מהמיטוכונדריה ע"י נשא
והופך בציטוזול חזרה ל- OAA ע"י Malate dehydrogenase (ציטוזולי).

הריאקציה השנייה הינה דה-קרבוקסילציה ופוספורילציה של OAA ל-Phosphoenolpyruvate ע"י האנזים Phosphoenolpyruvate carboxykinase.

$$Oxaloacetate + GTP \rightarrow Phohoenolpyruvate + CO_2 + GDP$$

נכתב ע"י דניאל זימלר

מעקף 2:

מעקף עבור האנזים Phosphofructokinase (PFK_1) כלומר , מעקף עבור הריאקציה ה-3 של הגליקוליזה , זהו השלב התשיעי של הגלוקונאוגנזה. בריאקציה זו נקבל פרוקטוז 6-פוספט מפרוקטוז 1,6-ביפוספט ע"י האנזים Fructose 1,6-bisphosphatase.

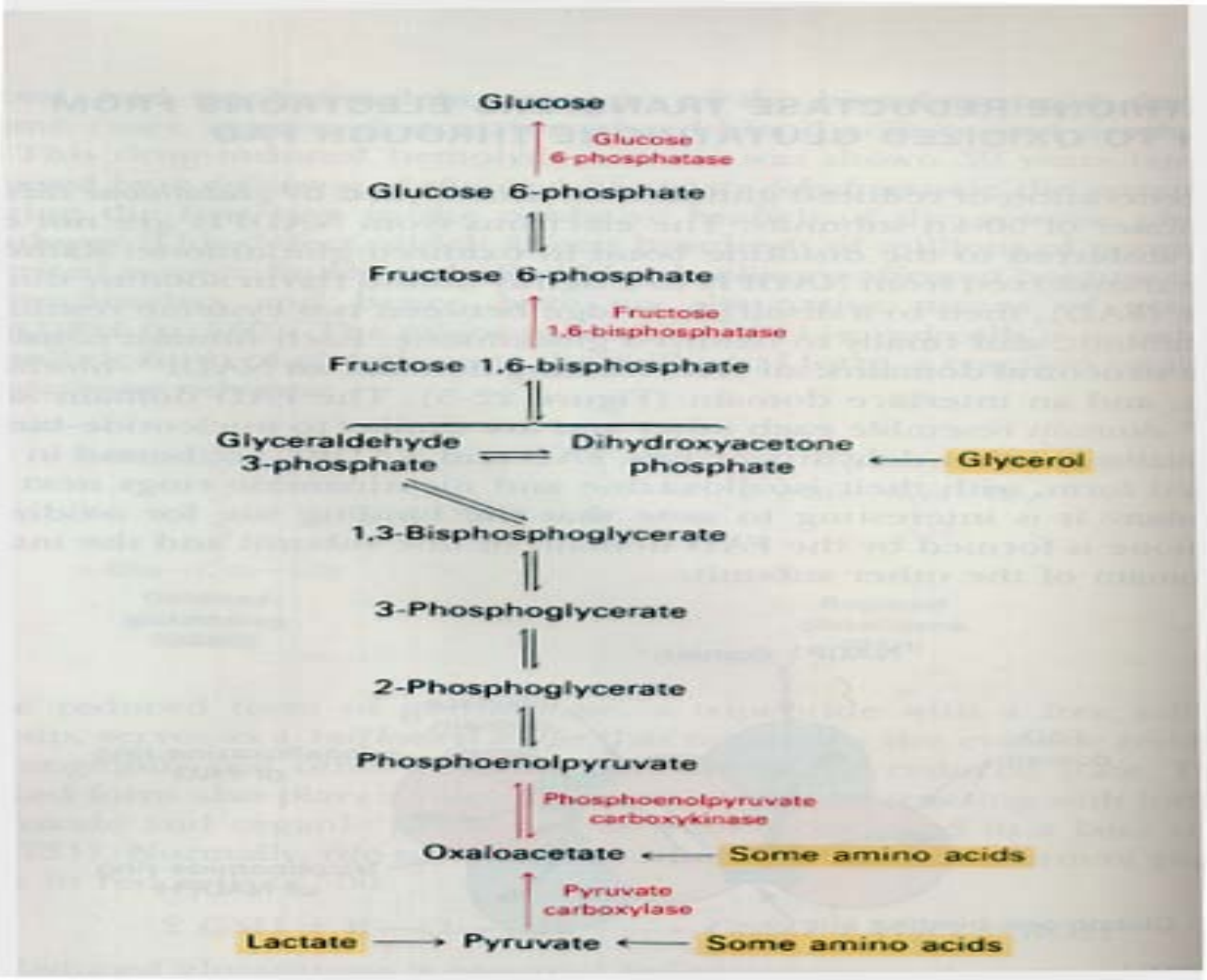
$$Fructose - 1{,}6 - bisphosphate + H_2O \rightarrow Fructose - 6 - bisphosphate + Pi$$

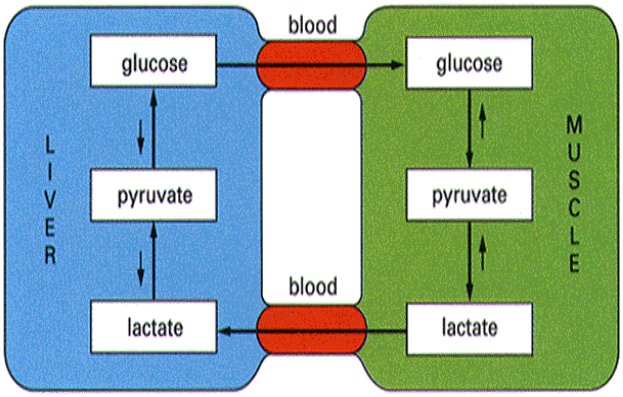
מעקף 3:

מעקף עבור האנזים Hexokinase כלומר , מעקף עבור הריאקציה ה-1 של הגליקוליזה , זהו השלב ה-11 של הגלוקונאוגנזה. בריאקציה זו נקבל גלוקוז מגלוקוז-6-פוספט .
תהליך זה מתרחש בעזרת האנזים Glucose 6-phosphatase.
כידוע גלוקוז מזורחן אינו יכול לצאת מהתא וכעת כאשר עובר דה-פוספורילציה יכלה גלוקוז לצאת למערכת הדם מהכבד.

$$Glucose - 6 - phosphate + H_2O \rightarrow Glucose + Pi$$

פירוט מסלול גלוקונאוגנזה





מעגל קורי - שיתוף פעולה בין תאי שריר לכבד:

כאשר השריר נמצא במאמץ כל הגלוקוז הזמין לו בתא נצרך ומתחיל להתפרק מאגר הגליקוגן. שריר במאמץ מבצע נשימה אנאירובית והפירובט הופך ללקטאט אשר משוחרר למערכת הדם ומגיע לכבד.

כאשר לקטאט מגיע לכבד הוא הופך לפירובט אשר בתהליך הגלוקונאוגנזה הופך לגלוקוז ומשוחרר חזרה למערכת הדם.

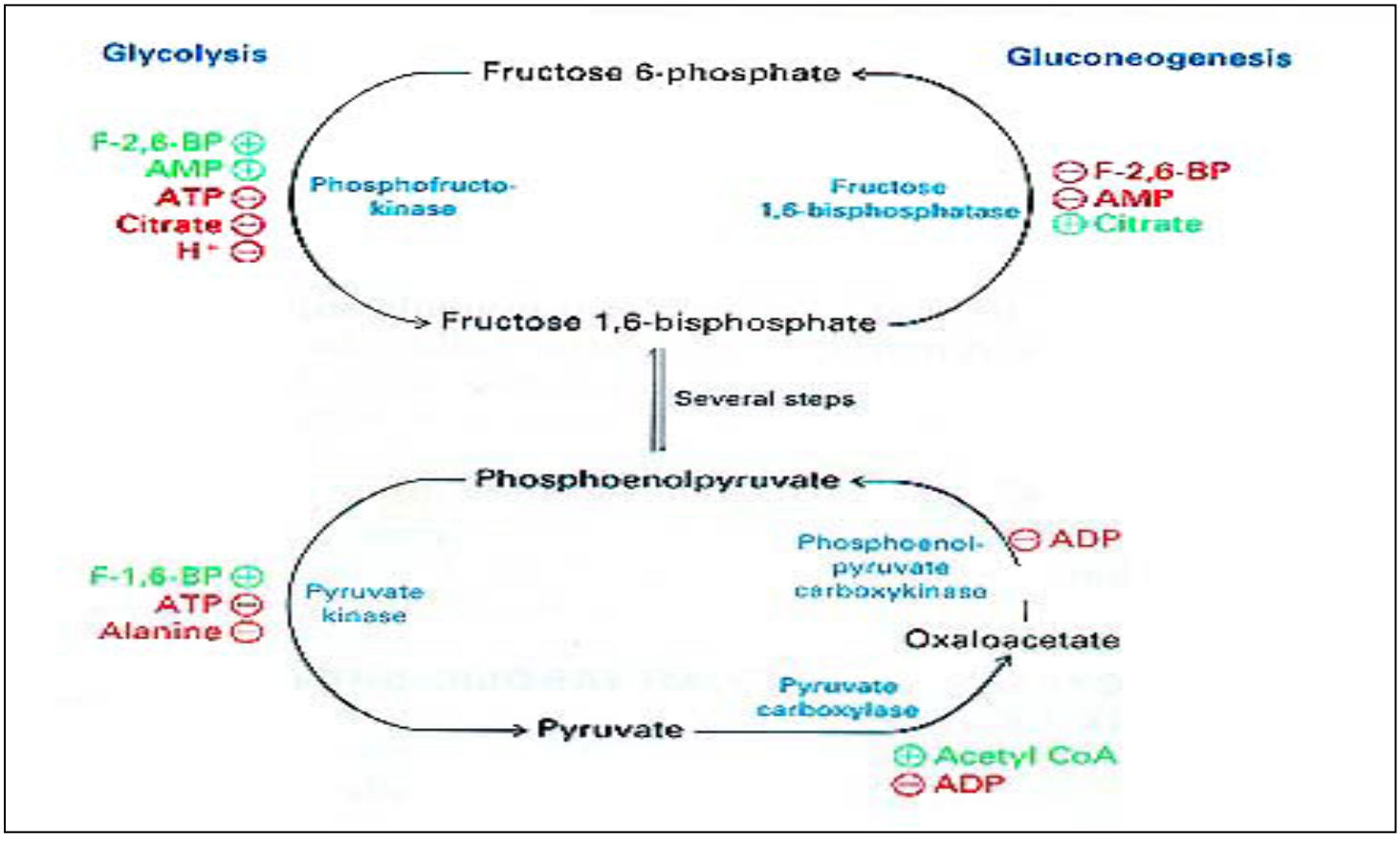
זוהי דוגמא לתקשורת בין איברים ובין מסלולים שונים המתרחשים בתאיהם של האיברים.
הלקטאט מהדם מגיע לכבד והוא מהווה בקרה לתחילת הגלוקונאוגזה.
בצורה זו נפטרים מהטוקסיות של החומצה הלקטית ליצירתו של הגלוקוז אשר בזרם הדם יכול להיות שוב זמין לפעילותו של השריר.

בקרה הופכית לגליקוליזה וגלוקונאוגנזה:

פעילות בו-זמנית של שני המסלולים תגרום ל"קצר מטבולי", מאחר והגלוקונאוגנזה היא תהליך הופכי לגליקוליזה (פרט לשלוש הריאקציות העוקפות) ניתן להתייחס למעכבי הגליקוליזה כזרזים עקיפים של הגלוקונאוגנזה ולהפך. הבקרה מתרחשת בשתי נקודות מפתח:

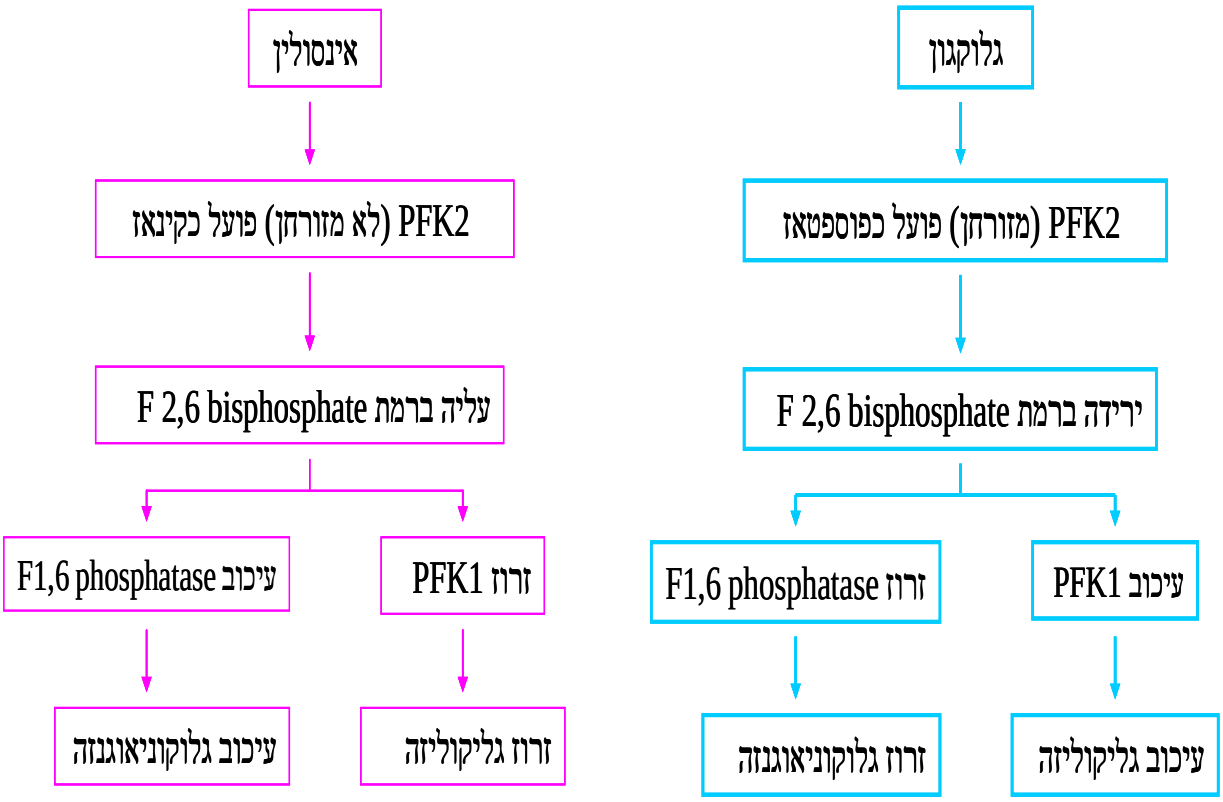
1. המעבר של pyruvate ← ל- Phosphoenolpyruvate:
הבקרה על התהליך תתבצע עפ"י ריכוז Acetyl CoA , כאשר ריכוז ה-Acetyl CoA עולה המערכת תתדחוף חזרה לקבלת pyruvate ומשיכה בתהליך גלוקונאוגנזה דרך oxaloacetate לקבלת Phosphoenolpyruvate.

2. המעבר של Fructose 1,6-bisphosphate ← Fructose 6-phosphate.



כידוע הבקרה על ריכוז הגלוקוז בדם נעשת ע"י ההורמונים שמופרשים מהלבלב:

- אינסולין – מופרש כאשר רמות הגלוקוז גבוהות ומשפעל את אנזימי הגליקוליזה.
- גלוקגון – מופרש ברמות גלוקוז נמוכות ומשפעל את אנזעמי גלוקונאוגנזה.



נכתב ע"י דניאל זימלר

הגליקוגן

הגליקוגן הינו חומר התשמורת של הגלוקוז בתא האנימלי. זהו פולימר מסועף של גלוקוז שניתן לעשות לו מוביליזציה במהירות.

אנזימי הפירוק של הגליקוגן נמצאים על הגרנולות של הגליקוגן בציטוזול ולכן פירוקו בשעת הצורך הינו מהיר וזמין. חשוב לזכור כי המאגר כל הזמן עובר פירוק וסינתוז.

מאגרי הכבד מטרתם איזון ריכוז הגלוקוז בדם (שמירה על הומאוסטאזיס), כאשר הבקרה על הסינתזה ועל הפירוק היא בעיקרה הורמונלית.

מאגרי הגליקוגן בשריר הינה לצריכה בזמן מאמץ מוגבר, ואילו הבקרה בתאים אלו נעשת גם באמצעות יוני סידן.

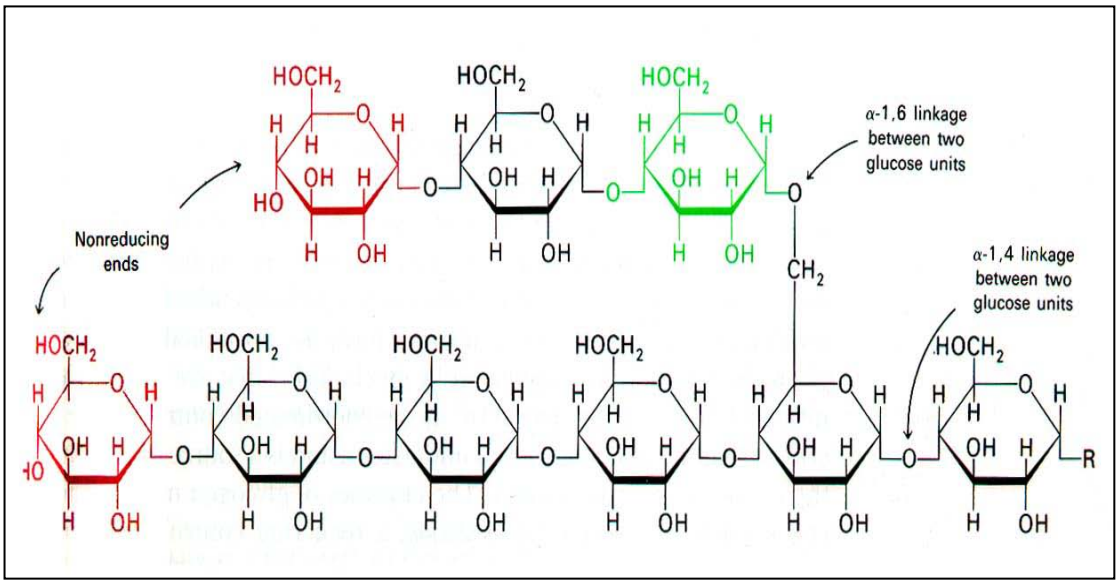
מבנה הגליקוגן:

הגליקוגן הינו פולימר המורכב ממולקולות גלוקוז הקשורות בקשר α-1,4 , הסתעפויות בשרשרת נוצרות כאשר ע"י יווצרות קשר α-1,6 בין שתי מולקולות גלוקוז.

הסיעוף מעלה את המסיסות של המולקולה. בנוסף, ריבוי הקצוות המחזרים מאפשר גישה למספר אנזימים לסנתז מתוכה גלוקוז במקביל.

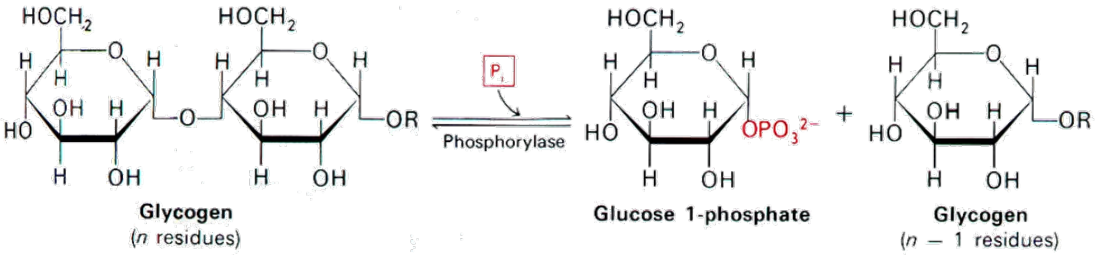
Reclucing End – קצה בגליקוגן אשר בו למולוקולת הגלוקוז הקיצונית פחמן מס' 1 חופשי. ישנו רק קצה אחד כזה במבנה הגליקוגן.

Non Reclucing End – קצה שבו פחמן מס' 1 של מולקולת הגלוקוז הקיצונית קשור בקשר גליקולידי ואילו פחמן מס' 4 הינו חופשי. מספר הקצוות העונות לקריטריון זה במבנה הגליקוגן הינו ביחס ישר למספר ההסתעפויות בשרשרת הגליקוגן.



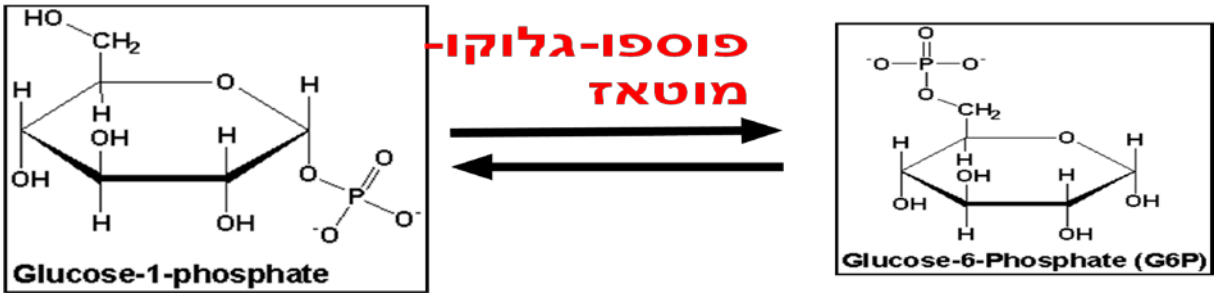
דגרגציה (פירוק) גליקוגן:

פירוקו של הגליקוגן מתרחש בריאקציה של פוספורילציה, כלומר, ביקוע הקשר ע"י יון פוספט.



הקטליזה האנזימטית מתרחשת בעזרת האנזים Glycogen Phosphorylase אשר מבקע את הקשר הגליקולידי ע"י הכנסת פוספט אנאורגני – Pi לקבלת Glucose-1-phosphate, קטליזה זו מתרחשת ללא השקעת אנרגיה.

בשלב הבא האנזים Phosphoglucomutase מבצע איזומריזציה למולקולת ה-Glucose-1phosphate לקבלת מולקולת Glucose-6-phosphate .



כעת המשך הריאקציה תלויה בסוג התא המבצע את הפירוק של שרשרת הגליקוגן:

- בתאי שריר Glucose-6-phosphate ייכנס ישירות למסלול הגליקוליזה.
- לעומת זאת בכבד אשר תפקידו הינו כאמור לשמור על הומיאוסטזיס של רמות הסוכר בדם, ה-Glucose-6-phosphate יעבור ריאקציה של דה-פוספורילציה ע"י אנזים ייחודי לו הנקרא Glucose-6-phosphatase , אשר מוריד לו את הפוספט לקבלת מולקולת ה- glucose אשר במצבה הלא מזורחן יכולה לצאת מתאי הכבד אל מחזור הדם.

נכתב ע"י דניאל זימלר

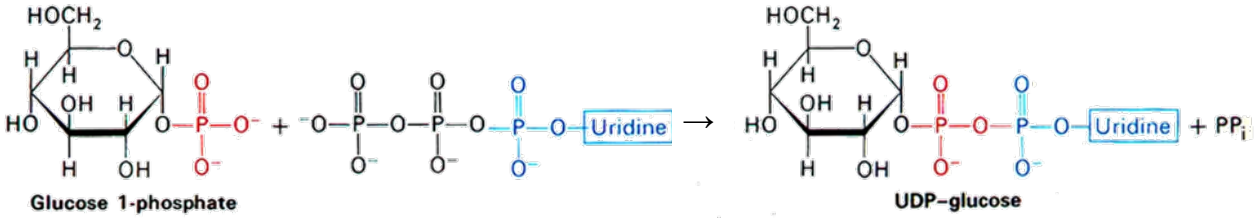
סיתנזת גליקוגן:

מסלול סינתזת הגליקוגן מתחיל בפוספורילציה של מולקולת גלוקוז לכדי Glucose-6-phosphate ע"י האנזים glucokinase/hexokinase.

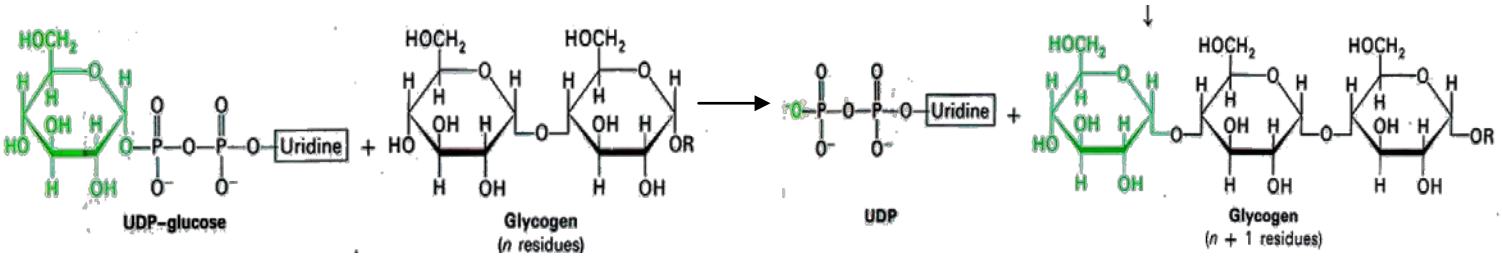
- כאשר יוצרים גליקוגן הרי כי ריכוז הגלוקוז הינו גבוה. Glucokinase פעיל טוב יותר מ-hexokinase בריכוזי גלוקוז גבוהים ולכן נראה אנזים זה פעיל יותר בכבד. אולם, בתאי שריר אשר אף הם אוגרים גליקוגן , Glucokinase איננו קיים והינו ייחודי לתאי הכבד במקרה זה האנזים המטלז את הריאקציה הינו hexokinase בלבד.

בשלב הבא האנזים Phosphoglucomutase מבצע איזומריזציה למולקולת ה-Glucose-6phosphate לקבלת מולקולת Glucose-1-phosphate

בריאקציה הבאה האנזים UDP-GlucosePyrophosphorylase אשר הינו נשא של UTP נקשר למולקולת ה- Glucose-1-phosphate לצירת המולקולה UDP-Glucose. ראקציה זו הינה בלתי הפיכה.



בשלב האחרון האנזים GlicogenSynthase מעביר את הגלוקוז מהנשא אל הגליקוגן ומשחרר את הנשא - UDP. אקטיבצית הגלוקוז נעשת על מנת לאפשר את קשירתו לקצה המחזר של הגליקוגן בקשר גליקוזידי α-1,4.



נכתב ע"י דניאל זימלר

<u>בקרה הורמונלית על סינתזה/דגרגציה של גליקוגן:</u>

המערך ההורמונלי אינסולין/גלוקגון שבכבד פועל במטרה לשמור על ריכוז קבוע של גלוקוז בדם.
בשריר, ההורמון אפינפרין מזרז פירוק, באותו מנגנון כמו הגלוקגון.

הבקרה פועלת במנגנון אלוסטרי של זרחון קוולנטי באתר בקרה.

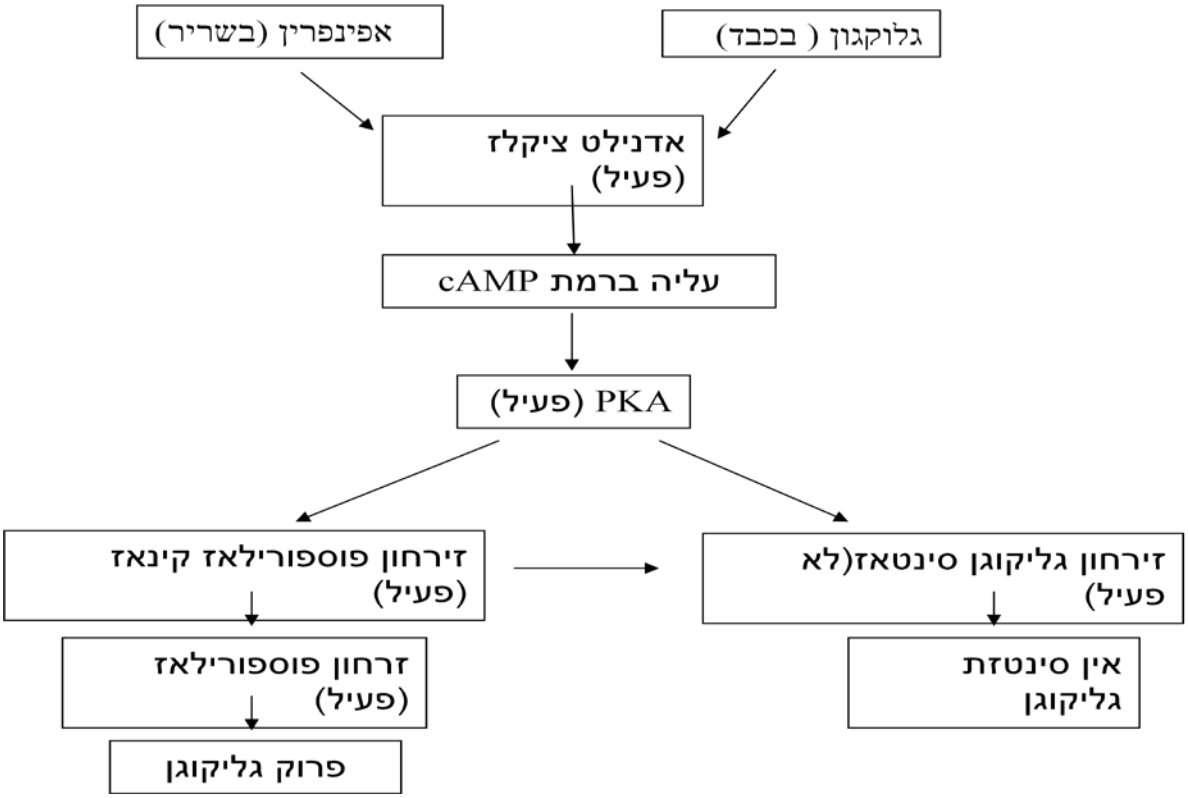
ההורמונים מופרשים מהלבלב ונישאים במחזור הדם, קישורם לרצפטור בממברנת התא מעורר את פעילות האנזים הממברנלי אדניליל ציקלאז בעזרת מפל הקינאזות.

<u>פירוק גליקוגן</u>:

1. קליטת אפינפרין/גלוקגון ע"י הרצפטור על פני התא.
2. שפעול האנזים אדנילט (אדניליל) ציקלאז: הפיכת ATP ל-cAMP.
3. cAMP משפעל (הופך לפעיל) את פרוטאין קינאז A.
4. הפרוטאין קינאז A משפעל את הפוספורילאז קינאז ע"י זרחונו.
5. הפוספורילאז קינאז משפעל בזרחון את פוספורילאז b לפוספורילאז a.
6. הפוספורילאז a הוא האנזים המפרק את הגליקוגן.

במקביל יש לעצור את הסינתזה:

1. פרוטאין קינאז A מזרחן גליקוגן סינתאז a לגליקוגן סינתאז b (מצבו הלא פעיל של האנזים).
2. הסיתנזה נעצרת.



נכתב ע"י דניאל זימלר

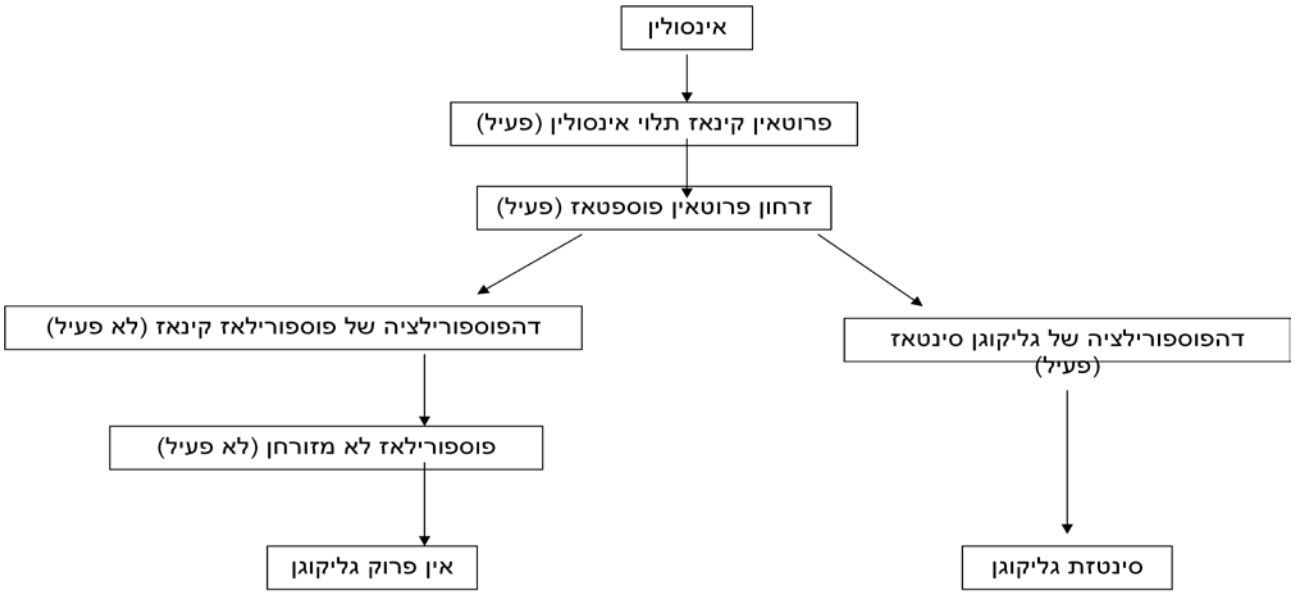
סינתזת גליקוגן

1. קליטת אינסולין ע"י הרצפטור על פי התא.
2. שפעול הטירוזין קינאז.
3. הטירוזין קינאז מזרחן אנזימים שונים שבאתר הבקרה שלהם יש tyr.
4. בהמשך מפל הקינאזות משופעל פרוטאין קינאז.
5. הפרוטאין קינאז משפעל את הפרוטאין פוספטאז.
6. הפרוטאין פוספטאז משפעל ע"י דה-פוספורילציה את הגליקוגן סינתאז b לגליקוגן סינתאז a.
7. הגליקוגן סיתנאז a הוא המצב הפעיל של האנזים המסתנז גליקוגן.

שני שלבים אלו אינם מופיעים בסכמה המתוארת למטה אך מתרחשים!!!!

במקביל יש לעצור את ריאקצית הפירוק:

1. הפרוטאין פוספטאז הופך את האנזים פוספורילאז a לפוספורילאז b, המצב הלא פעיל שלו, ע"י דה-פוספורילציה.



בקרה נוספת בשריר: ע"י יוני סידן.

בשריר במאמץ יש צורך ב"עזרה" בפירוק גליקוגן – יוני סידן עוזרים בבקרה על הפוספורילאז קינאז.

1. עצב שולח סיגנל לשריר ע"י שחרור יון Ca^{+2}.
2. היון נקשר לפוספורילאז קינאז ומשפעל אותו למצב פעיל חלקית.
3. מפל הקינאזות מהסיגנל ההורמונלי (גלוקגון/אפינפרין) גורם לאנזים להשתפעל למצב פעילות מלאה.

מסלול הפנטוזות:

מסלול ביוסינטטי (אנבולי) אשר בו משתתפים בו גם סוכרים שהם פנטוזות (C5), ונשא אלקטרונים אחר: NADPH.

נשא אלקטרונים זה בעל טבעת חנקנית – אתר קשירת האלק' – תוך חיבור פוספט לקצהו השני בקשר פוספודיאסטרי.

תהליך זה מבוקר ע"י רמות – $NADP^+$, עלייה ברמתו תגרום להפעלת המסלול , ולהפך.

מסלול זה מתרחש בעיקר בכבד.

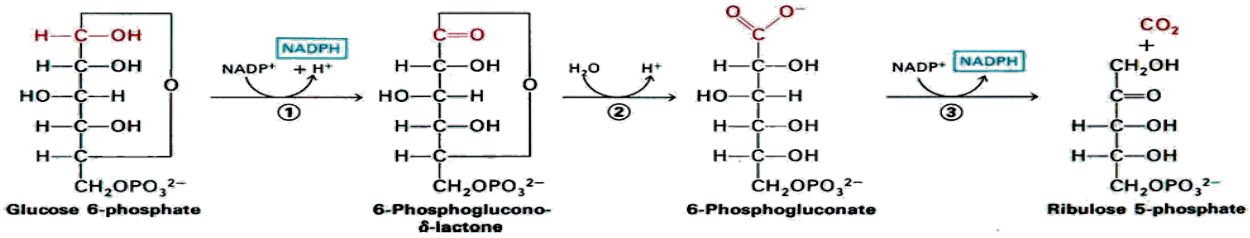
זהו המסלול היחידי בתא האחראי על יצירת ה- NADPH. חומר זה משמש לתהליכים ביוסינטתיים ותהליכי חיזור אחרים בתא:

- NADPH הוא חומר מחזר, אשר נוטה לתרום אלקטרונים ולהתניע בכך תגובות כימיות רבות בתא. בניית חומצות שומן, המתבצעת בעיקר בכבד, ובניית הורמונים סטרואידיים, המבוססים על כולסטרול הינן שני תהליכים הדורשים אלקטרונים רבים, והללו נתרמים על ידי NADPH.
- בתאי דם אדומים ל-NADPH תפקיד חשוב בהגנה ממי חמצן.

הענף החמצוני:

גלוקוז 6-פוספט הופך לפנטוז + CO_2 תוך העברת האלטרונים ל-$NADP^+$ ויצירת NADPH בעזרת האנזים G6PD.

1. חמצון הגלוקוז 6-פוספט למולקולת 6-פוספוגלוקונו-δ-לקטון (קטון).
2. הידרוליזה של 6-פוספוגלוקונו-δ-לקטון לכדי 6-פוספוגלוקונאט.
3. דה-קרבוקסילציה חמצונית אשר תוצרה ריבולוז 5-פוספט וזאת תוך הוצאת מולקולת CO_2.



כאמור הבקרה לתהליך זה הוא רמות ה- $NADP^+$.

סה"כ נקבל שתי מולקולות NADPH מכל מולקולת G-6-P באמצעות האנזים G6PD.

הענף הלא חימצוני:

המצב הפיזיולוגי של התא הוא זה המכתיב את כיוון מסלול הפנטוזות. במסלול הלא חימצוני ישנם אנזימים אשר יודעים להעביר קבוצות קטוניות משרשרת פחמתית אחת לאחרת :

- טרנס-קטולז: מעביר קבוצה קטונית בעלת שני פחמנים.
- טרנס-אלדולז: מעביר קבוצה קטונית בעלת שלושה פחמנים.

בענף זה מתקבלים תוצרים בכל יחס רצוי ואורך שרשרת משתנה (C4, C5, C7). המסלול החימצוני מאפשר להטות כאמור את התוצרים הפחמניים וכך לקבל תוצרים הנזקקים באותו שלה בתא. תוצרים אלו נדרשים לתהליכים ביוסינטטים לדוגמא: ייצור ריבוז 5-פוספט לסינתזת נוקליאוטידים , תוצרי ביניים גליקוליטיים אשר במידת הצורך יופנו לתהליך הגליקוליזה.

ב"משחק" עם שני האנזימים האלו אפשר לקבל אורכים שונים של שלדים פחמתיים, לדוגמא:

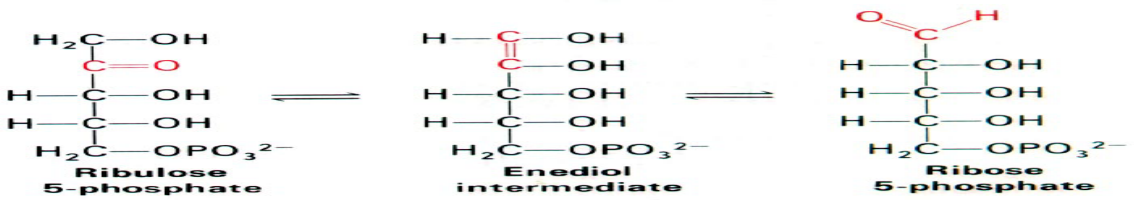
$$C_5 + C_5 \xrightleftharpoons{\text{Transketolase}} C_3 + C_7$$

$$C_7 + C_3 \xrightleftharpoons{\text{Transaldolase}} C_4 + C_6$$

$$C_5 + C_4 \xrightleftharpoons{\text{Transketolase}} C_3 + C_6$$

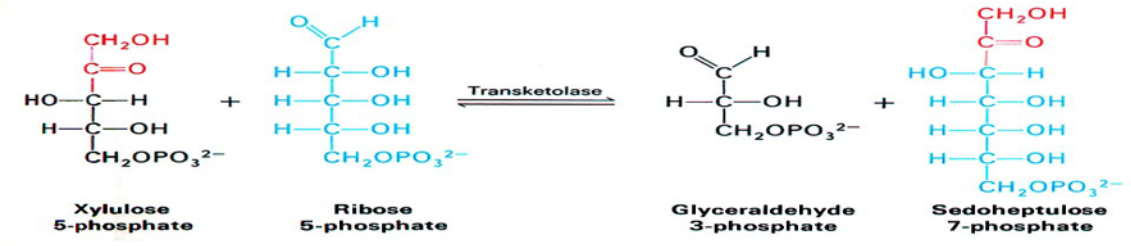
התהליך המתרחש:

1. ריבולוז 5 פוספט (סוכר השלד של הדנ"א) עובר דרך תוצר ביניים אדניול לקבלת ריבוז 5 פוספט.

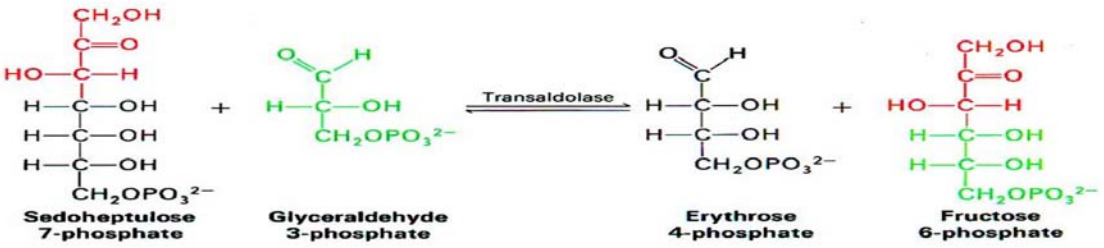


2. ריבולוז 5 פוספט יכול גם להמשיך הלאה לביצוע אפמיריזציה על ידי האנזים פוספופנטוז איזומרז לקבלת קסילולוז 5 פוספט.

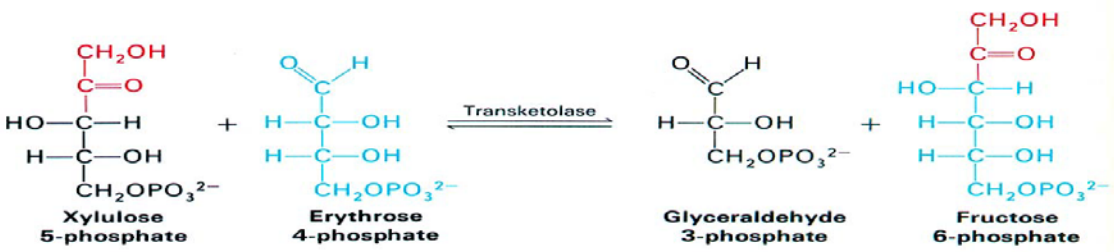
3. ריבוז 5 פוספט וקסילולוז 5 פוספט יכולים לעבור אינטראקציה בנוכחות טרנס קטולז: העברת קבוצה קטונית לריבוז לקבלת גליצראלדהיד 3 פוספט וסדוהפטולז 7 פוספט (קבלת תוצר גלקוליטי גליצראלדהיד 3 פוספט- אשר במידת הצורך יכול להכנס למסלול הגליקוליזה).



4. גליצראלדהיד 3 פוספט יכולה להגיב עם סדוהפטולוז 7 פוספט בנוכחות טרנס אלדולז שמעביר קבוצה פחמתית אחת מ 7 ל 3 לקבלת אריתרוז 4 פוספט ופרוקטוז 6 פוספט (קבלת תוצר גליקוליטי פרוקטוז 6 פוספט- אשר במידת הצורך יכול להכנס למסלול הגליקוליזה).



5. קסילולוז 5 פוספט ואריתרוז 4 פוספט מגיבים בנוכחות טרנס קטולז על ידי העברת קטון מ 5 ל 4 לקבלת גליצראלדהיד 3 פוספט ופרוקטוז 6 פוספט (קבלת שני תוצרים גליקוליטים).



בתא מתקיימת "דחיפת" מסלול הפנטוזות לכיוונים שונים בהתחשב במצבו הפיסיולוגי של התא: ייצור אנרגיה, ביוסינטזה, יצירת נוקלאוטידים. שאר המסלולים ממשיכים להתקיים אך קיימת עדיפות.

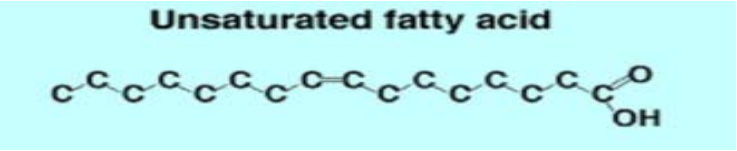
חומצות שומן ו- β-oxidation :

המקור הגדול ביותר לאגירת אנרגיה לטווח ארוך הינו חומצות השומן. תפקידם לספק לנו אנרגיה בשעת הצורך.

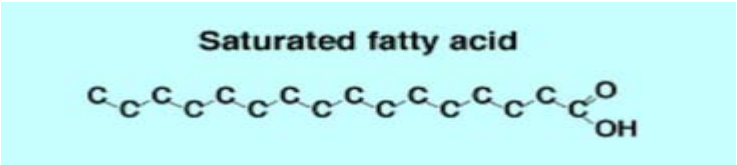
99% מכלל חומצות השומן הופכות בסופו של תהליך הפירוק לאצטיל קו A, הנכנס למעגל קרבס ובסופו של תהליך מייצר אנרגיה עבור התא.

שומנים (ליפידים) הינם פולימרים של חומצות שומן המורכבות מטריגליצרידים: גליצרול ואליו קשורות 3 חומצות שומן. חומצות השומן הן חומצות קרבוקסיליות שבנויות משלדים של אצטיל קו A.
בעלות בין 12 ל- 24 פחמנים ותמיד מספר זה הינו זוגי $CH_3(CH_2)_nCOOH$.
חומצות שומן נחלקות לשני קבוצות:

- חומצות שומן בעלות קשר כפול אחד או יותר בשרשרת הפחמתית נקראות "חומצות שומן בלתי רוויות".

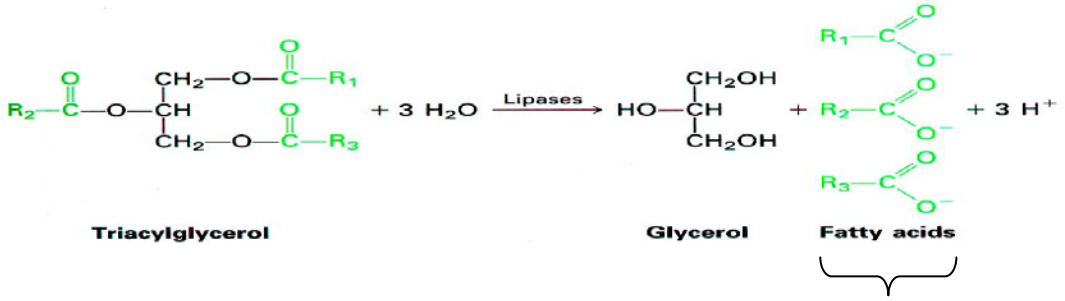


- חומצות שומן ללא קשרים כפולים בשרשרת הפחמתית נקראות " חומצות שומן רוויות".



פירוק הטריגליצרידים ברקמה השומנית:

נעשה ע"י משפחת אנזימי הליפאזות שמפרקים טריגליצרידים לח.השומן והגליצרול.



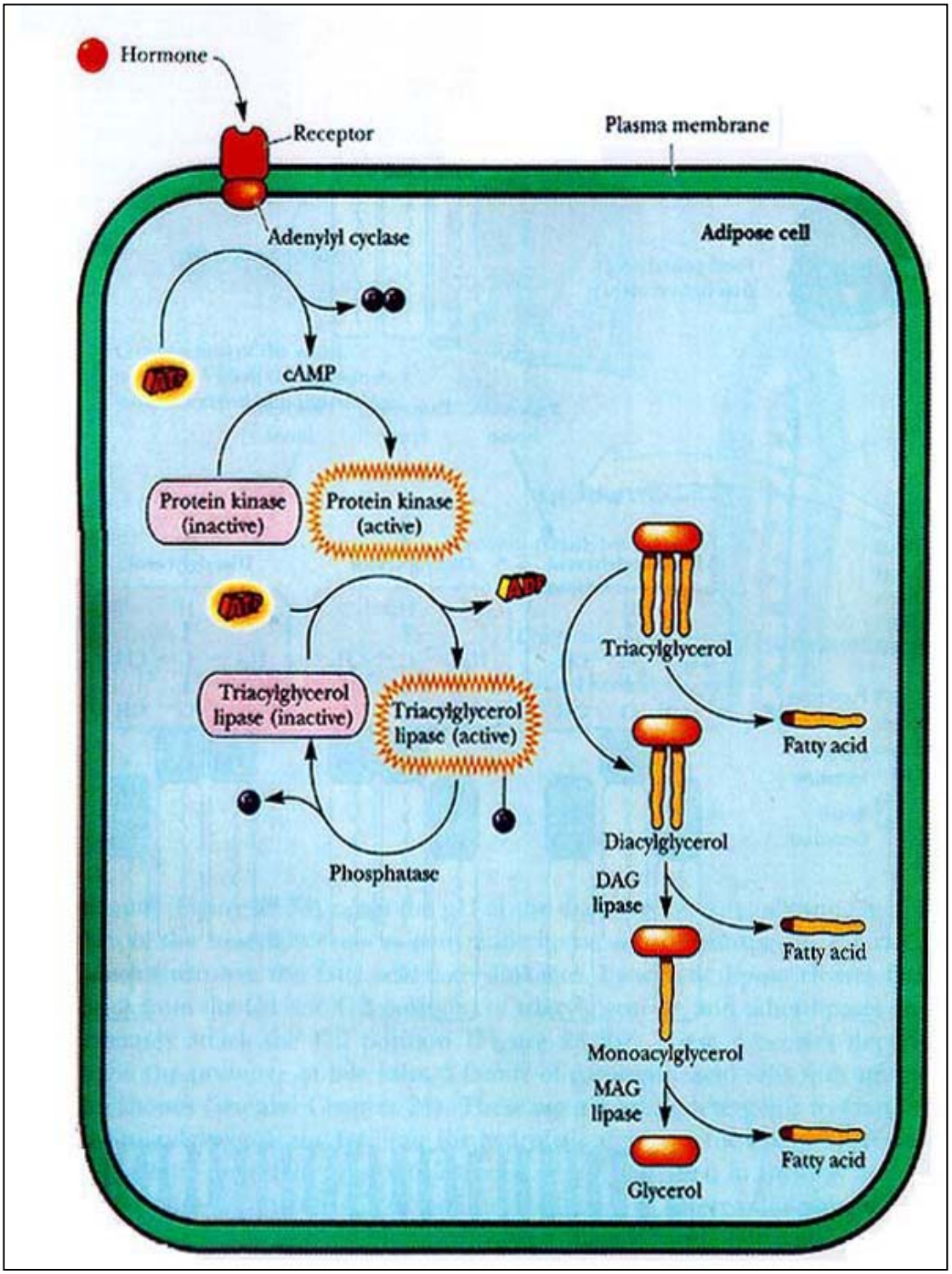
פירוק הטריגליצריד ברקמה השומנית מבוקר ע"י הורמונים הנקשרים לרצפטורים בתא .

- אקטיבטור - אפינפרין, נוראפינפאין, גלקוגון ו- Adrenocorticotropic.
- מעכב – אינסולין.

היקשרותם של ההורמונים מפעיל מפל קינאזות בתא אשר גורם לשפעול או עיכוב של האנזימים אשר מבצעים את התהליך.

נכתב ע"י דניאל זימלר

במהלך הדרגתי מתקבל די-גליצריד, חד גליצריד ולבסוף גליצרול + 3 ח. שומן. ח.השומן נישאות בדם לתאי הכבד על מנת לבצע את תהליך ה-β-oxidation.



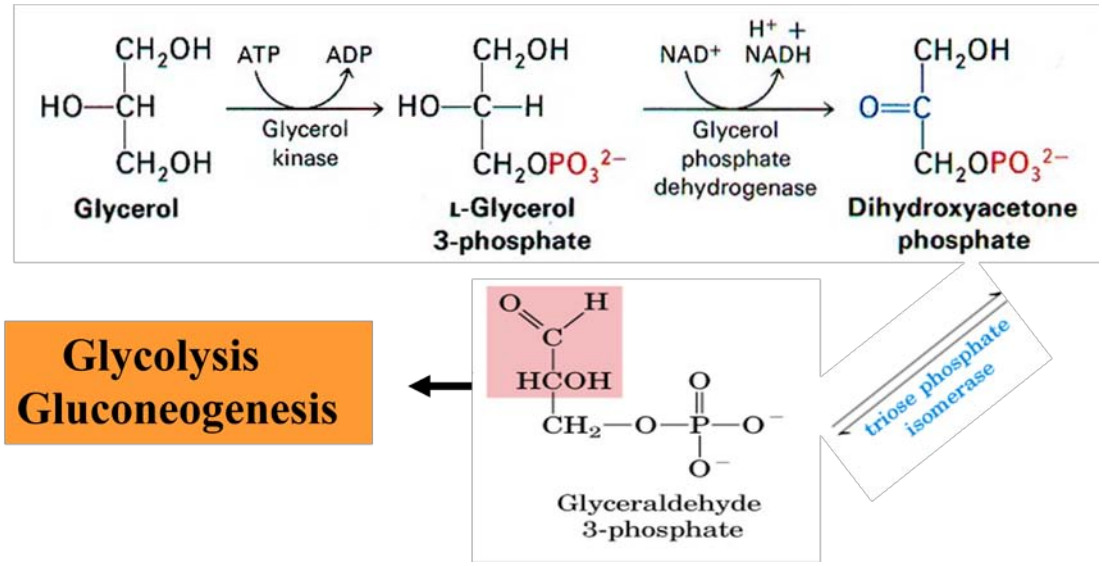
גליצרול:

כאמור אחד מתוצרי פירוק הטריגליצרידים הינו הגליצרול. הגליצרול בשרשרת של תהליכים יכול להיכנס לתהליך הגליקוליזה.

1) האנזים גליצרול קינאז מבצע פוספורילציה תוך השקעת מולקולת ATP לקבלת המולקולה 3- גליצרול פוספאט.

2) בשלב השני המולקולה 3- גליצרול פוספאט, עובר חימצון בעזרת האנזים glycerol phosphate dehydrogenase ומקבלים NADH והמולקולה DHAP אשר הינה תוצר ביניים של תהליך הגליקוליזה (צריכה לעבור איזומרציה).

3) כידוע DHAP בתהליך הגליקוליזה עובר איזומרציה לקבלת גליצראלדהיד 3-פוספט היכול להיכנס למסלול הגליקוליזה/גלוקונאוגנזה בעזרת האנזים triose phosphate isomerase.



מבחינת רווח אנרגתי לתא על כל גליצרול משקיעים מול' אחת של ATP בהפיכתו ל G3P ואח"כ בתהליך הגליקוליזה מרוויחים ממולקולה זו 2 מול' ATP. כלומר, הרווח האנרגטי נטו ממולקולת גליצרול אשר נכנסת בשרשרת התהליכים הללו לגליקוליזה הינו ATP אחד.

β-oxidation :

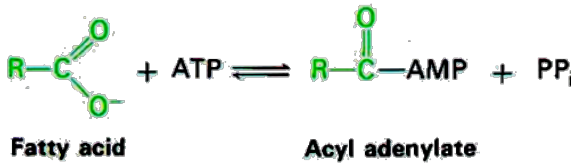
לאחר שהטריגליצריד התפרק לח.שומן וגליצרול מועברות חומצות השומן בזרם הדם , חימצון חומצות השומן מתרחש במיטוכונדריה בכל איברי הגוף מלבד המוח. בהגיעם אל התאים, מסוגלות חומצות השומן לעבור את הממברנה הודות לשומניות שלהם ולמסיסות הנמוכה שלהם במים.

תהליך ה- β-oxidation הינו תהליך פירוק חומצות השומן. זהו תהליך מחזורי בעל 5 שלבים החוזרים על עצמם בצורה מעגלית. בתהליך משתחררים 2 פחמנים (לכן נחוץ מספר זוגי של פחמנים בחומצות השומן) מהשלד הפחמתי ולאחר כל סיבוב נוצר ע"י ביקוע של acetyl-co-A (C2) חופשי הנכנס למעגל קרבס, כמו כן מתקבלת חומצת שומן שהתקצרה בשני פחמנים אשר כעת עוברת גם היא את אותו התהליך וחוזר חלילה עד לפירוקה הסופי.

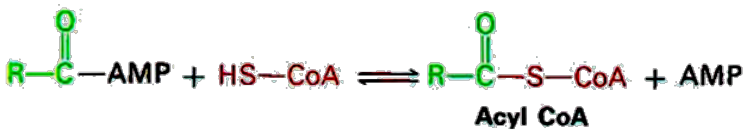
מנגנון התהליך:

1) אקטיבציה של חומצת שומן מסמנת אותה לדהגרגציה (פירוק) פעולה זו מתרחשת על הממברנה החיצונית של המיטוכנדריה:

- שפעול ח. השומן תוך שימוש במולקולת ATP לקבלת AMP המחובר לקצה הקרבוקסילי של ח.השומן ויצירת מולקולת ה-acyl adenilate:

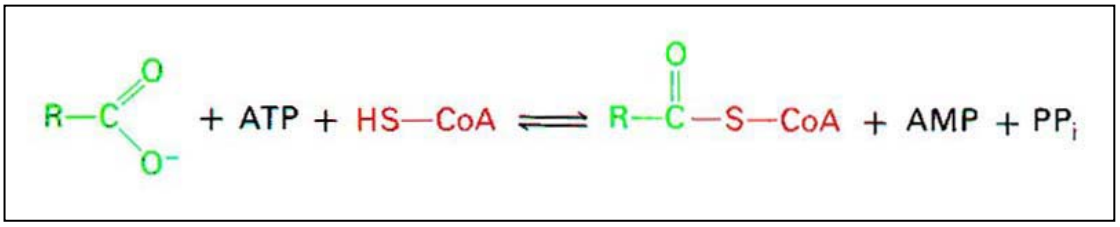


- חיבור ה-acyl-adenilate ל- Co-A ליצירת ה-acyl-Co-A ושחרור AMP:



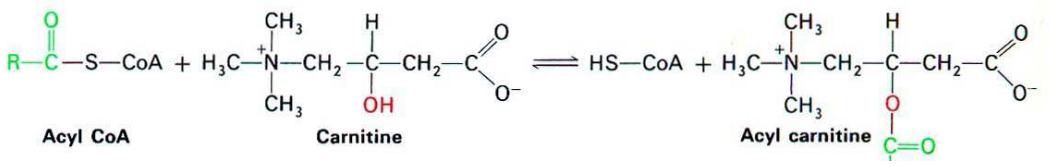
- נוצר AMP הצריך לעבור מחזור ולכן נדרש לעוד ATP אחד סה"כ לאקטיבציה נדרשים ל-2 ATP.

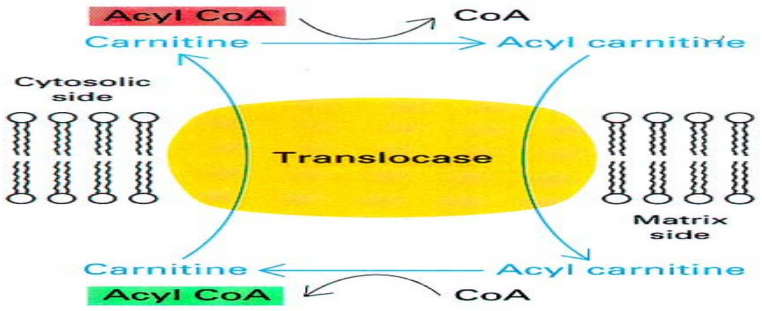
באופן כללי:



- נדרשים ל-2 ATP.

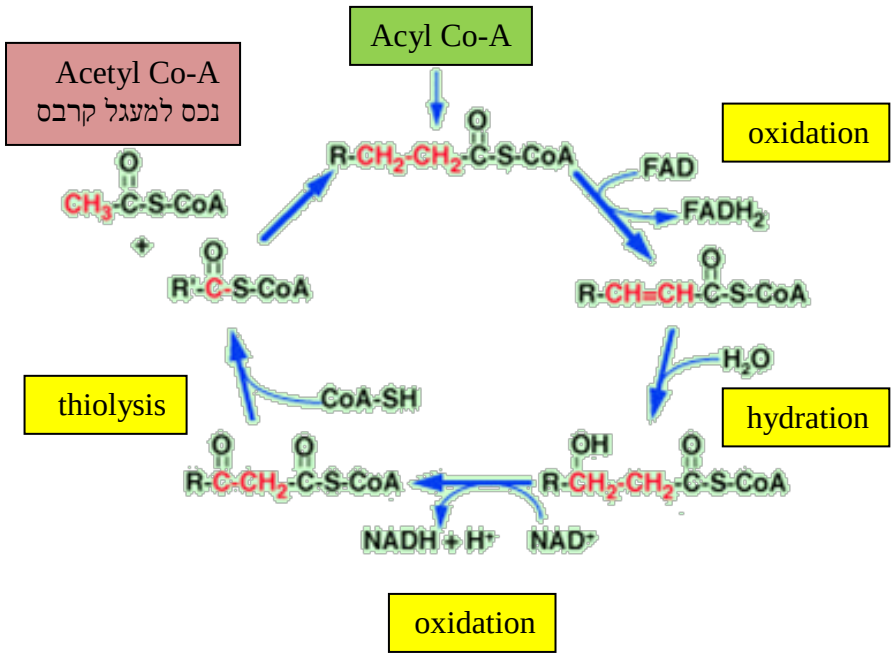
2) חימצונן של חומצות השומן מתרחש במטריקס המיטוכונדריאלי , כניסת חומצת השומן המאוקטבת למטריקס נעשת באמצעות נשא.





מולקולות האציל קואנזים A אינן מסוגלות להיכנס אל תוך פנים מטריקס המיטוכונדריה, המעבר מתאפשר אם כך הודות למולקולת הקרניטין אשר משמשת כנשא של חומצת השומן למטריקס.
מולקולת הקרניטין מגיבה עם האציל קואנזים A ליצירת מולקולת אציל קרניטין ועזיבת קבוצת Co-A.
ריאקציה זו מזורזרת בנוכחות האנזים קרניטין אציל טְרַנְסְפֵּרַאז I. אציל קרניטין חודרת את הקרום הפנימי ובתוך המטריקס חוזרת לצורת אציל קואנזים A בנוכחות האנזים אציל טרנספראז II . כעת מולקולת הקרניטין החופשית יוצאת החוצה ומבצעת מחדש בהתאם לצורך את תהליך זה.

3) מעגל ה-β-oxidation :



א. חמצון ה-acyl-coA ע"י FAD^+ (מקבל 2 אלקטרונים ליצירת קשר כפול בין פחמנים α ו- β). נוצר $FADH_2$.

ב. הידרוליזה של הקשר הכפול כך שעל פחמן β קבוצה כהלית.

ג. חמצון פחמן β ע"י NAD^+ (מקבל 2 אלקטרונים) לקבלת קבוצת קטון על פחמן β. נוצר NADH.

ד. טיאוליזה: חיתוך הקשר בין פחמנים α ו- β וחיבור co-A לפחמן β.

בכדי להפוך חומצת שומן לאצטיל קו A צריך לשבור קשרי C-C היציבים מבחינה אנרגתית ולכן יוצרים תחילה קשרים כפולים אשר הינם פחות יציבים אנרגתית ואז שוברים את השרשרת ליחידות של Co-A.

את האקטיבציה הראשונית צריך לבצע רק פעם אחת שכן תוצר הביקוע מכיל כבר קבוצת Co-A.

<u>לדוגמא</u>:

עבור C18 נחתוך את המולקולה 8 פעמים ונשתמש ב-8FAD, $8NAD^+$, $8H_2O$, 8co-A.

יתקבלו 9acetyl-coA, $8FADH_2$, 8NADH ו- $8H^+$.

בהכנסת תוצרי פירוק זה למעגל קרבס ולשרשרת מעבר אלק' יתקבלו 146 מול' ATP (לאחר השקעת 2 ATP בעת שפעול ח.השומן).

<u>הבקרה על ה-β-oxidation מתחלקת למספר סוגים</u>:

- בקרה הורמונלית - נוכחות הורמון הגלוקגון גורמת לזירוז תהליך חמצון בטא על ידי הפעלת אנזים הליפאז בתאי השומן וקרניטין אציל טרנספראז I בתאי הגוף. מנגד, נוכחות האינסולין גורמת להאטת תהליך החמצון על ידי דיכוי האנזימים הנ"ל.

- בקרה מטבוליטית - יצור עודף של מולקולות התוצר אצטיל קואנזים A, גורם feed back inhibition על האנזים תיאולאז (תגובה ד') ובכך מאט את תהליך החמצון כולו.

- עודף NADH - עודף של מולקולות נשאיות האלקטרונים NAD במצב המחוזר שלהן מונע מהאנזים השלישי בתהליך - בטא הידרוקסיאציל קואנזים A דהידרוגנאז לתפקד כראוי, דבר אשר יגרום להאטה עד לכדי עצירת תהליך החמצון.

סינתזה של חומצות שומן:

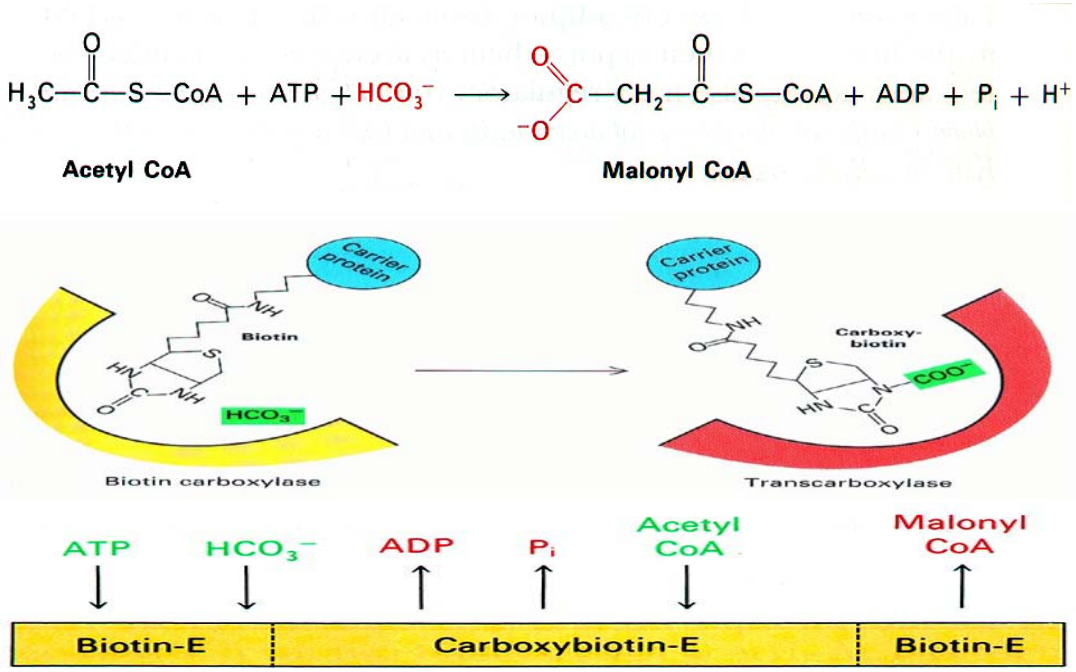
כל האורגניזמים יכולים לסנתז חומצות שומן לצורך אגירת אנרגיה לטווח הארוך ולצורך בנייתן של ממברנות. Acetyl Co-A הינו המקור העיקרי למאגרי האחסון הללו. נעשת בציטוזול תאי הכבד. בבני האדם עודף של Acetyl Co-A הופך לחומצות שומן אסטריות. סינתזת חומצות השומן דומה לתהליך פירוקן אולם הם נבדלות במספר דברים:

- סינתזה של חומצות שומן מתרחשת בציטופלסמה בעוד שהסגרגציה מתרחשת המיטוכונדריה.
- נשא ACP משתתף בסינתזה של חומצות שומן כנקודת חיבור.
- הסינתזה מתרחשת בקומפלקס של Fatty acid synthase .
- במהלך דהגרגציה של חומצת שומן ישנו יצירה של NADH ו- $FADH_2$ בעוד שלצורך סינתזה שלהן יש שימוש ב- NADPH.

אקטיבציה של Acetyl Co-A:

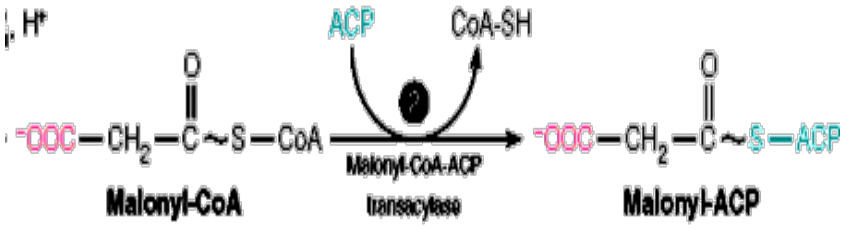
Acetyl Co-A הופך ע"י תהליך של קרבוקסילציה למולקולת Malonyl Co-A , בעזרתו של האנזים Acetyl CoA carboxylase . מולקולת ה- Malonyl Co-A הינה בעלת קשר C-C חדש , קשר זה הינו עתיר אנרגיה.

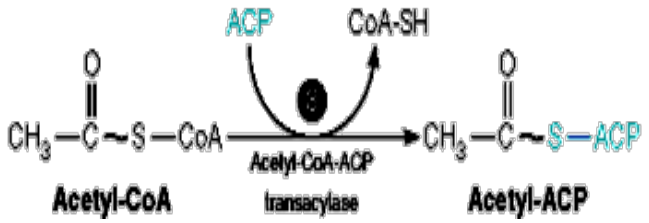
- האקטיבציה מתרחשת בעזרת קו פקטור ביוטין – ביוטין בגוף נקשר לחלבון שתפקידו להיות הנשא של ביוטין.
- ביוטין נקשר באופן קוולנטי לחלבון, הקבוצה הקרבוקסילית יוצרת קשר אמידי עם קבוצת האמין של החלבון/נשא.
- כעת הביוטין יכול לעבור קרבוקסילציה עם HCO_3^- ו- ATP ליצירת קשר קוולנטי חדש.
- נקבל קשר עם ה- CO_2 לחנקן ורק נצטרך להעביר את הקשר הזה (בעל אותה רמה אנרגתית) לאצטיל קו A. לכן נכניס אצטיל עם טרנספראז.
- נקבל מלונין קו A, וביוטין עם הנשא שלו.



הסינתזה של חומצת השומן מתרחשת בתוך קומפלקס אנזימטי הנקרא fatty acid synthase כאשר בכל פעם שמתרחש המסלול גדלה המולקולה ב-2 פחמנים:

1. <u>יצירת אבני הבניין מ-acetyl-co-A</u>:





2. <u>הארכת השרשרת</u>:

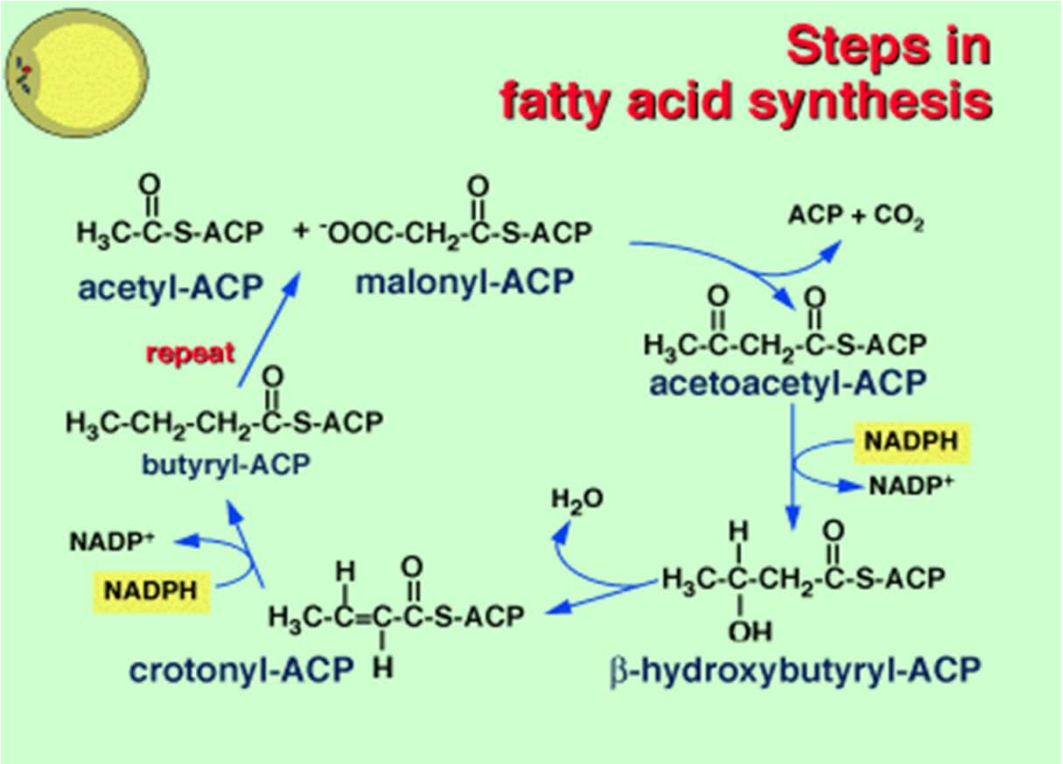
א. דחיסה של המלוניל-ACP והאצטיל-ACP לקבל Acetoacetyl-ACP.

ב. חיזור ע"י NADPH לקבלת D-3-Hydroxybutyryl –ACP.

ג. דהידרציה לקבלת Crotonyl-ACP.

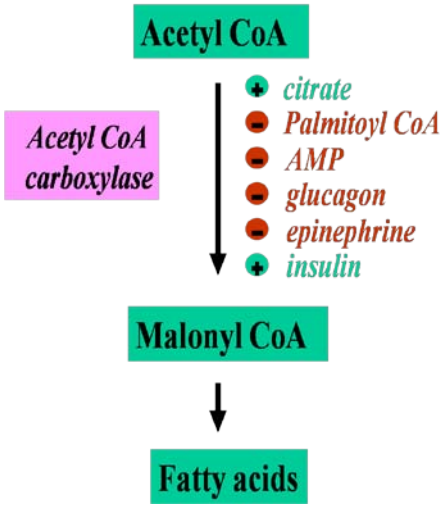
ד. חיזור ע"י NADPH לקבלת Butyryl-ACP.

ה. המעגל חוזר על עצמו.



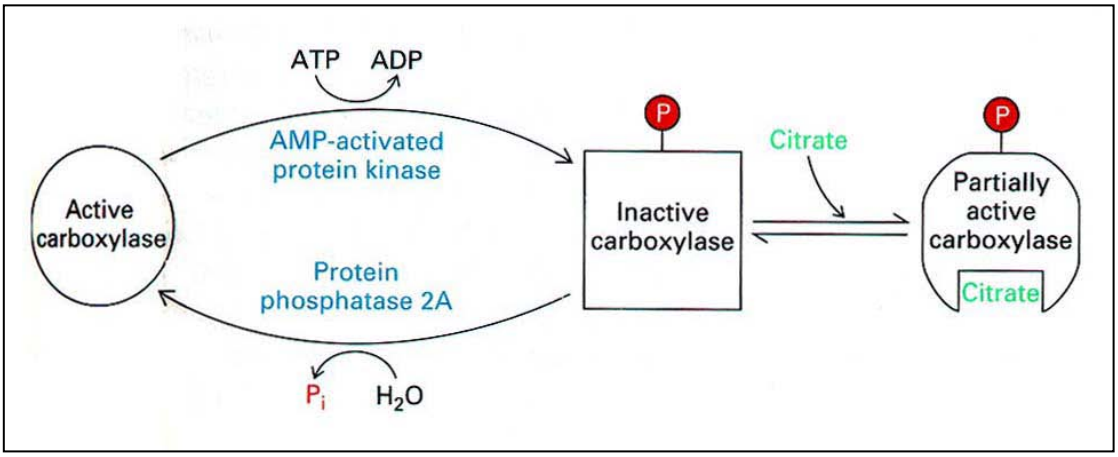
נכתב ע"י דניאל זימלר

הבקרה על תהליך יצירת חומצות השומן נעשה באמצעות רגולציה של האנזים Acetyl CoA carboxylase באמצעות תהליכי פוספורילציה ודה-פוספורילציה.



הבקרה נעשת בכמה דרכים עיקריות: בקרה הורמונאלית, אלוסטרית ובקרה עפ"י מטען האנרגיה בתא.

1) קצב ההתקדמות של מעגל קרבס מכתיב את עבודת האנזים Acetyl CoA carboxylase , במידה ומעגל קרבס תקוע ישנו יותר מידי ציטרט אזי יותר Acetyl CoA זמין ליצירתם של חומצות שומן.
2) בקרה הורמונאלית- אינסולין גורם לאקטיבציה של האנזים, גלוקגון ואפינפרין יגרמו לעיכוב.
3) ריכוז גבוה של AMP יגרום לעיכוב תהליך סינתזת חומצות שומן.



אנזים ה- Acetyl CoA carboxylase הינו אנזים מיוחד שכן למרות פוספורילציה של האנזים והפיכתו ללא פעיל , עדיין בתנאים מסויימים ביכולתו להיות אקטיבי .
אנזים זה מסוגל לקשור מולקולת citrate (ציטראט) בעודף לאתר הרגולטורי והופך אותו לפעיל חלקית ועל כן אנזים זה הינו אנזים אלוסטרי.

גופים קטונים - Ketone Bodies

גופים קטונים מיוצרים מעודף של Acetyl Co-A בכבד. הכבד מהווה בית החורשת המטובלי העיקרי בגוף. עודף של Acetyl Co-A מגיע לכבד וזה מסנתז ממנו חומצות שומן אשר יעברו לאחסון ברקמות השומניות בגוף. אולם, תמיד כמות קטנה של Acetyl Co-A יהפוך לגופי קטון אשר יעברו למערכת הדם.

המוח צורך גלוקוז כמקור האנרגטי היחידי ולכן יש למצוא מסלול חלופי לאספקת אנרגיה כאשר הגוף נמצא במצבי עקה (רעב, חוסר בסוכר, סכרת). במצבים אלו יכולים להיכנס למעגל קרבס גופים קטונים כסובסטראטים במקום Acetyl Co-A , המגיעים מפירוקן של חומצות שומן.

הגופים הקטונים העיקריים :

β-hydroxybutyrate CH_3-CH(OH)-CH_2-COO^-

acetoacetate CH_3-C(=O)-CH_2-COO^-

acetone CH_3-C(=O)-CH_3

קטוגנזה - תהליך הייצור

מסלול ייצורם של הגופים הקטונים מתרחש בעיקר בכבד.

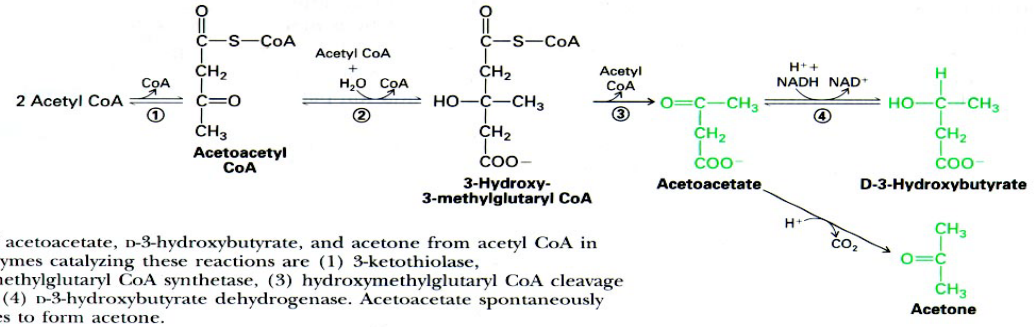


Figure 24-8
Formation of acetoacetate, D-3-hydroxybutyrate, and acetone from acetyl CoA in the liver. Enzymes catalyzing these reactions are (1) 3-ketothiolase, (2) hydroxymethylglutaryl CoA synthetase, (3) hydroxymethylglutaryl CoA cleavage enzyme, and (4) D-3-hydroxybutyrate dehydrogenase. Acetoacetate spontaneously decarboxylates to form acetone.

- בשלב הראשון מתרחשת דחיסה של שתי מול' acetyl-co-A לקבלת המולקולה acetoacetyl co-A בעזרת האנזים 3-ketothiolase.
- בשלב השני המולקולה acetoacetyl co-A מגיב עם מול' acetyl-co-A ומים לקבלת המולקולה 3-hydroxy-3-methylglutaril CoA תוך עזיבת מול' CoA.
- 3-hydroxy-3-methylglutaril CoA עובר ריאקציה אשר קבוצת CoA נוספת עוזבת את המולקולה לקבלת Acetoacetate .
- Acetoacetate יכול לעבור שני תהליכים אפשריים:

א) דה קרבוקסילציה לקבלת אצטון.

ב) חיזור המולקולה ע"י NAD^+ לקבלת NADH והמולקולה β – Hydroxibutyrate.

נכתב ע"י דניאל זימלר

המטבוליזם הקטוני

β-Hydroxybutyrate ו-Acetoacetate מיוצרים בעיקר בכבד. עוברים בדיפוזיה לדם ונישאים בתחילה לרקמות שריר ומוח (הצורכות אנרגיה רבה) כאשר רקמות אחרות תשתמשנה בהם כאשר ריכוז הגלוקוז בדם נמוך.

Acetone מופק בכמות קטנה ויוצא מהגוף בשתן ונשימה. בדם גורם לחומציות ורעלת דם .

אצטואצטט יכול לעבור גם חיזור ולקלוט 2 אלקטרונים מ NADH ולהפוך ל β-Hydroxybutyrate אשר יציב יותר. ואינו עובר דה קרבוקסילציה. מכאן שיהיה בעיקר שיווי משקל בין שתי הצורות הנ"ל.

Acetoacetate

מגיע לתא המטרה. שם בנוכחות succinyl co-A (ממעגל קרבס) הופך ל-acetacetyl-co-A (שלא יכול לצאת מהתא).

האנזים Tiolase, בנוכחות co-A נוסף, מבצע ביקוע טיאולי לקבלת שתי מול' acetyl-coA הנכנסות למעגל קרבס.

יצירה של גופים קטונים ברמה נמוכה מתרחשת כל הזמן. ככל שהגוף נמצא יותר במצב עקה כך תתרחש עלייה הדרגתית בייצורם. לאחר כשבועיים מתרחשת אדפטציה מטבולית המבוססת על גופים קטונים בלבד.

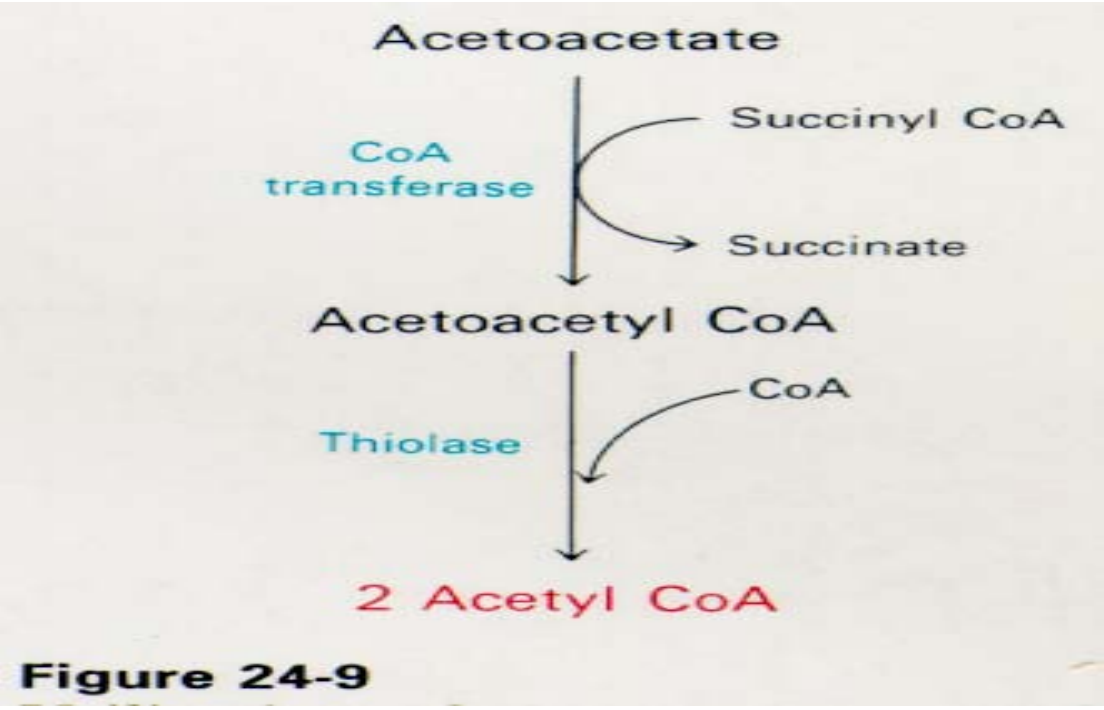


Figure 24-9

חומצות אמיניות:

חומצות אמינו משמשות לתהליכי ביו-סינתזה רבים בינהן הנוקליאוטידים "אבני הבניין" של החומר התורשתי, תוצרי ביניים במעגל קרבס ועוד...

חומצות אמינו שהגוף אינו מסוגל לסנתז הן הכרחיות, הגוף חייב לקבל אותן מהמזון (ח. אמינו אלה הינן: ארגנין, היסטידין, איזולאוצין, לאוצין, ליזין, מתיונין, פנילאלנין, טראונין, טריפטופאן, ולין). חמוצות אמינו אשר הגוף מסוגל לסנתז מתקבלות בתהליך של טרנס-אמינציה אשר עיקרו העברת קבוצת האמין התרכובת פחמתית אחת לאחרת.

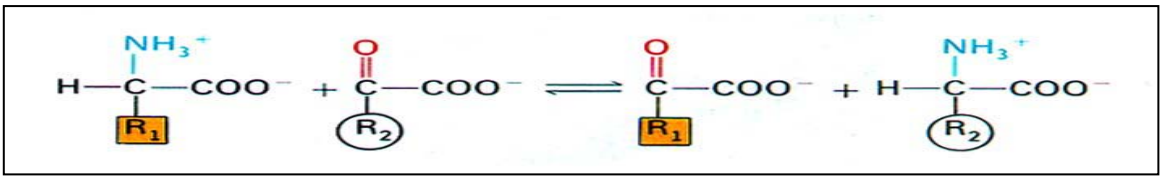
על-מנת שניתן יהיה להכניס חומצת אמינו אשר לה α-אמין למסלולים מטבוליים (כדוגמת קבלת α-ketoglutarate מגלוטמאט בעבור מעגל קרבס) יש "לסלק" את קבוצת האמין, תהליך זה נעשה בכבד.

כאשר בגוף ישנו עודף של חומצות אמינו אשר הגוף איננו זקוק להן ניתן להוציא את בקבוצה האמינית בצורה של אמוניה ולנצל את השלדים הפחמתיים לתהליכים כגון גלוקונאוגנזה.

תהליך הוצאת קבוצה אמינית משמש לתהליכי טרנס-אמינציה ודה-אמינציה חימצונית.

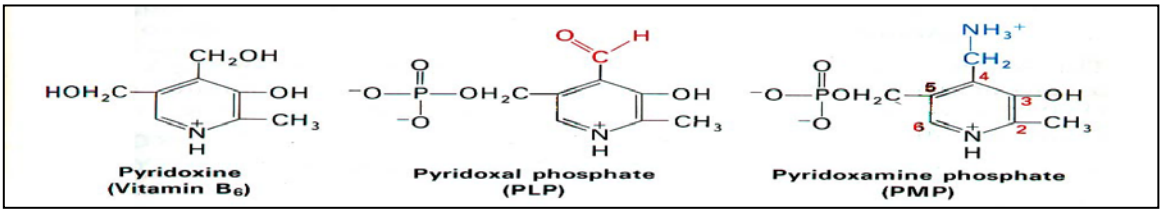
טרנס-אמינציה:

תהליך הטרנס-אמינציה אשר עיקרו העברת הקבוצה האמינית משלד פחמתי אחד למשנהו נעשה באמצעות transaminase (aminotransferases). בצורה זו נוכל לסנתז חומצות אמינו הנחוצות לגוף או חומרי ביניים למסלולים מטבוליים.



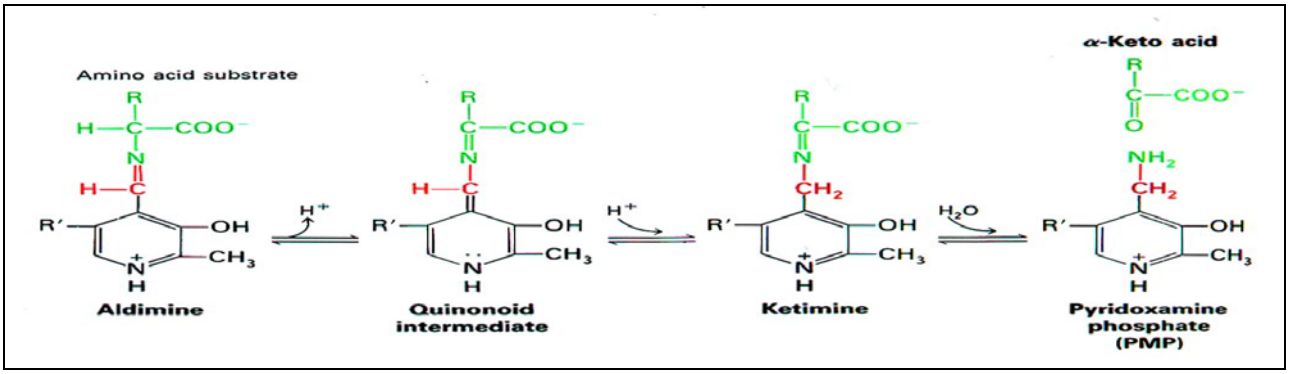
ריאקציה זו מצויה בשיווי משקל חומצת האמינו אלנין, למשל, הופכת לחומצת הקטו פירובט באמצעות מסירה של קבוצת אמינו. תגובה זו מאפשרת לתאים לנצל חומצות אמינו (כלומר: חלבונים) לשם הפקת אנרגיה במצבי עקה בהם מפורקים שרירי השלד ,הפירובט שנוצר נכנס ישירות למעגל קרבס. כאמור תגובה זו הינה בשיווי משקל ומפירובט ניתן לסנתז את חומצת האמינו אלנין.

הפירידוקסל פוספט (PLP) מהווה קואנזים של ה-transaminas . במזון מתקבל בתור ויטמין B6 עובר תהליך של חימצון וזירחון לצורתו הפעילה PLP.

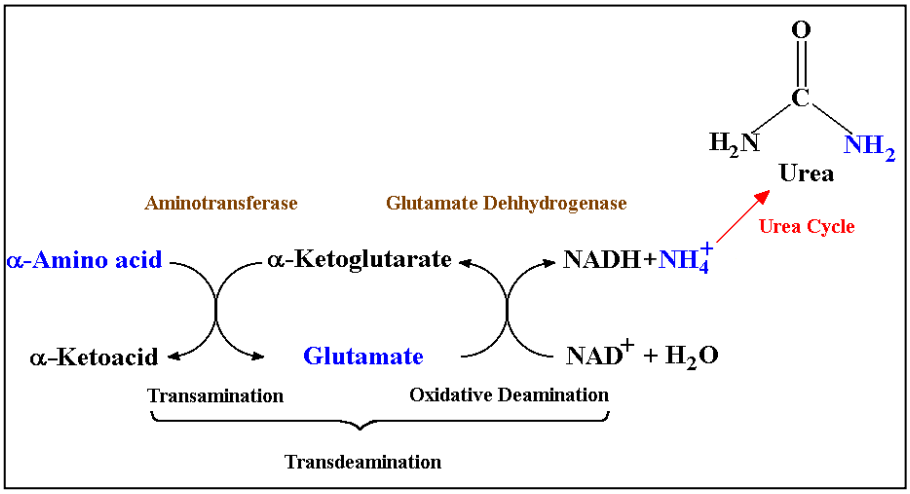


הפירודקסיל פוספט- PLP יודע לקבל קבוצה אמינית ממולקולת סובסטראט ולהעבירה למולקולת מטרה אשר הינה α-keto acid .

נכתב ע"י דניאל זימלר



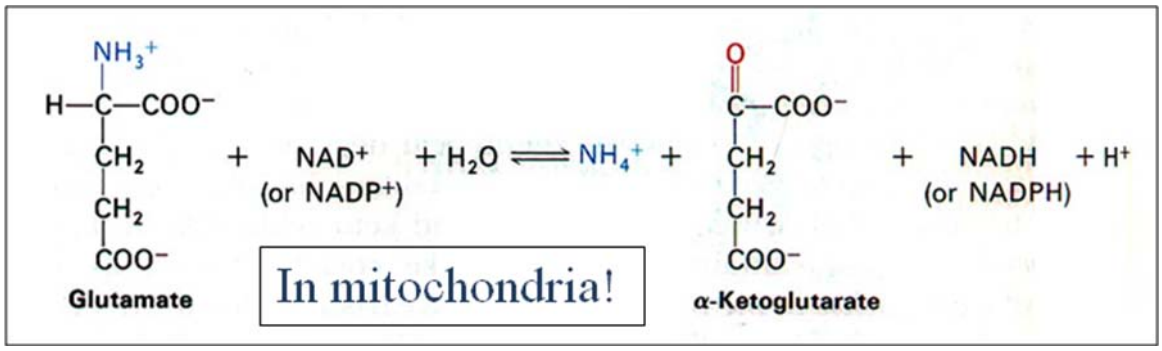
מתואר כאן חצי מתהליך הטרנסאמינציה, כאשר בהמשך מועבר שייר האמינו לאקצפטור (חומצת קטו) ע"י היפוך הכוון מימין לשמאל כאשר כמובן שה-α-keto acid איננה זו אשר השתחררה בעת מסירת הקבוצה האמינית אלה חומצה אחרת אשר באמצעותה נסנתז את המולקולה הדרושה.



<u>דה-אמינציה חימצונית :</u>

דגרגציה של חומצות אמינו (הסרתה של קבוצה אמינית) אף היא מתרחשת בכבד . α-Amino acid מעבירה את הקבוצה האמינית למולקולת α-Ketoglutarate בעזרת האנזים Aminotransferase לקבלת Glutamate בתהליך של טרנס-אמינציה.

בשלב השני Glutamate בעזרת האנזים Glutamate dehydrogenase עובר תהליך של דה-אמינציה חימצונית כאשר החימצון מתבצע ע"י NAD^+ ומים לקבלת α-Ketoglutarate + NH_4^+ + NADH . זהו התהליך הקטבולי (מימין לשמאל).



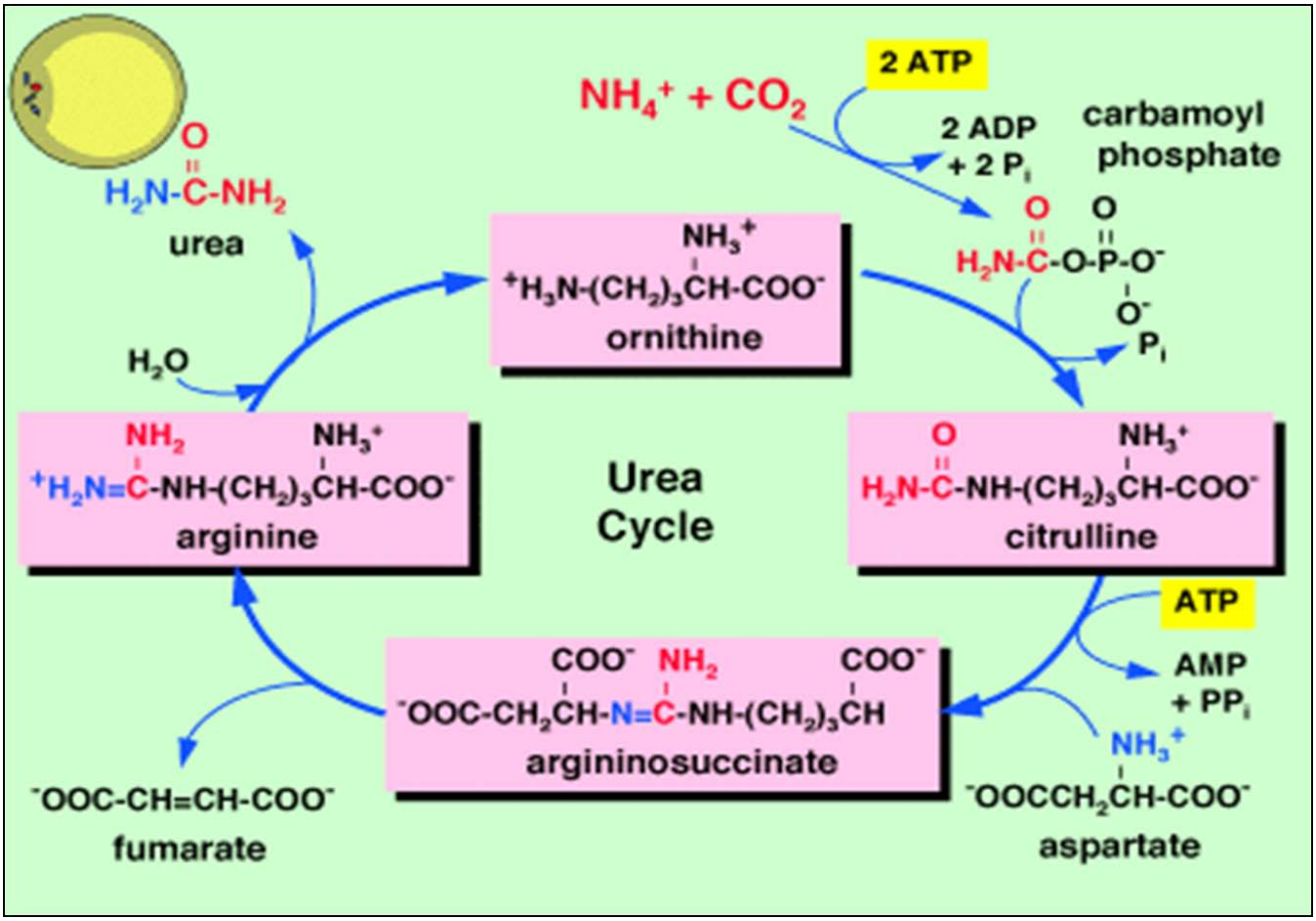
נבחין כי התגובה נמצאת בשיווי משקל ולכן במידה ונרצה את הריאקציה האנבולית קרי יצירת החומצה האמינית (מימין לשמאל) נשתמש ב- NADPH הנוצר ממסלול הפנטוזות ונקבל בתוצרים $NADP^+$.

יון האמוניום, NH_4^+ , הינו יון טוקסי ולכן מופרש מנוטרל בתהליך הנקרא מעגל האוריאה.

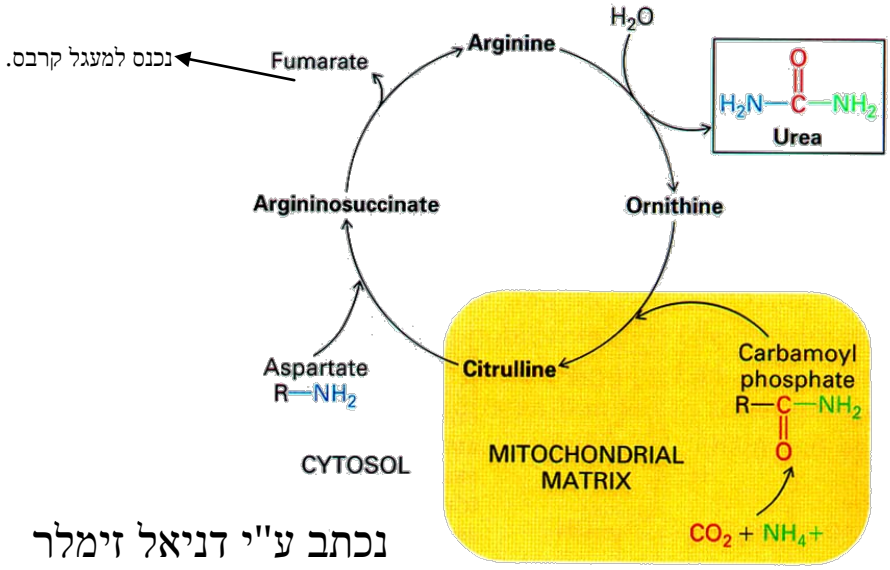
נכתב ע"י דניאל זימלר

מעגל האוריאה:

תהליך של דה-טוקסיפיקציה של יון האמוניום, NH_4^+ , לכדי אוריאה המופרש מהגוף במערכת השתן.

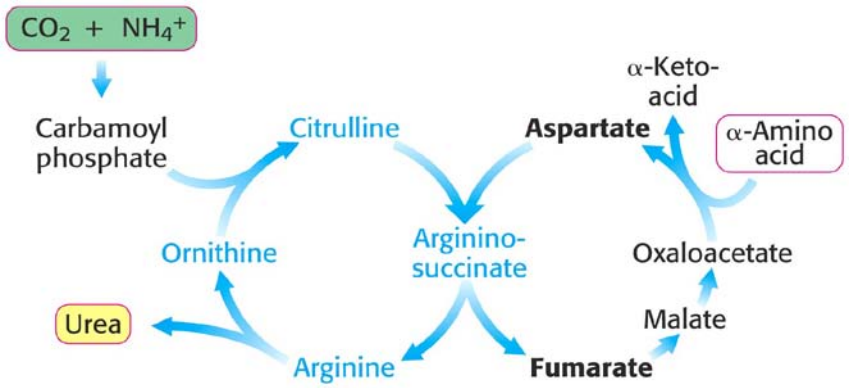


המעגל מנטרל אמוניום ע"י ריאקציה של קרבוקסילציה לקבלת carbamoylphosphate ודחיסה עם ornithine לקבלת citruline תהליך זה מתרחש במטריקס שח המיטוכונדריה המעגל מבצע תהליך של רגנרציה לכדי argenine אשר בתהליך של הידרוליזה נקבל את האוריאה ומולקולת ornitine אשר תוכל לבצע מחדש את התהליך. תהליך זה מתרחש בציטוזול.



נכתב ע"י דניאל זימלר

הסינטזה של פומרט במעגל האוריאה קושר אותו למעגל החומצה הציטרית .פומרט עובר הידרציה למאלאט שעובר אוקסידציה לאוקסלואצטאט .



אוקסלואצטט יכול:

- לעבור תהליך של טרנסאמינציה לאספרטט
- הפיכה ל-phosphoenolpyruvate ומשם לגלוקוז בתהליך גלוקונאוגנזה.
- קונדנסציה עם AcetylCoA ליצירת ציטרט.